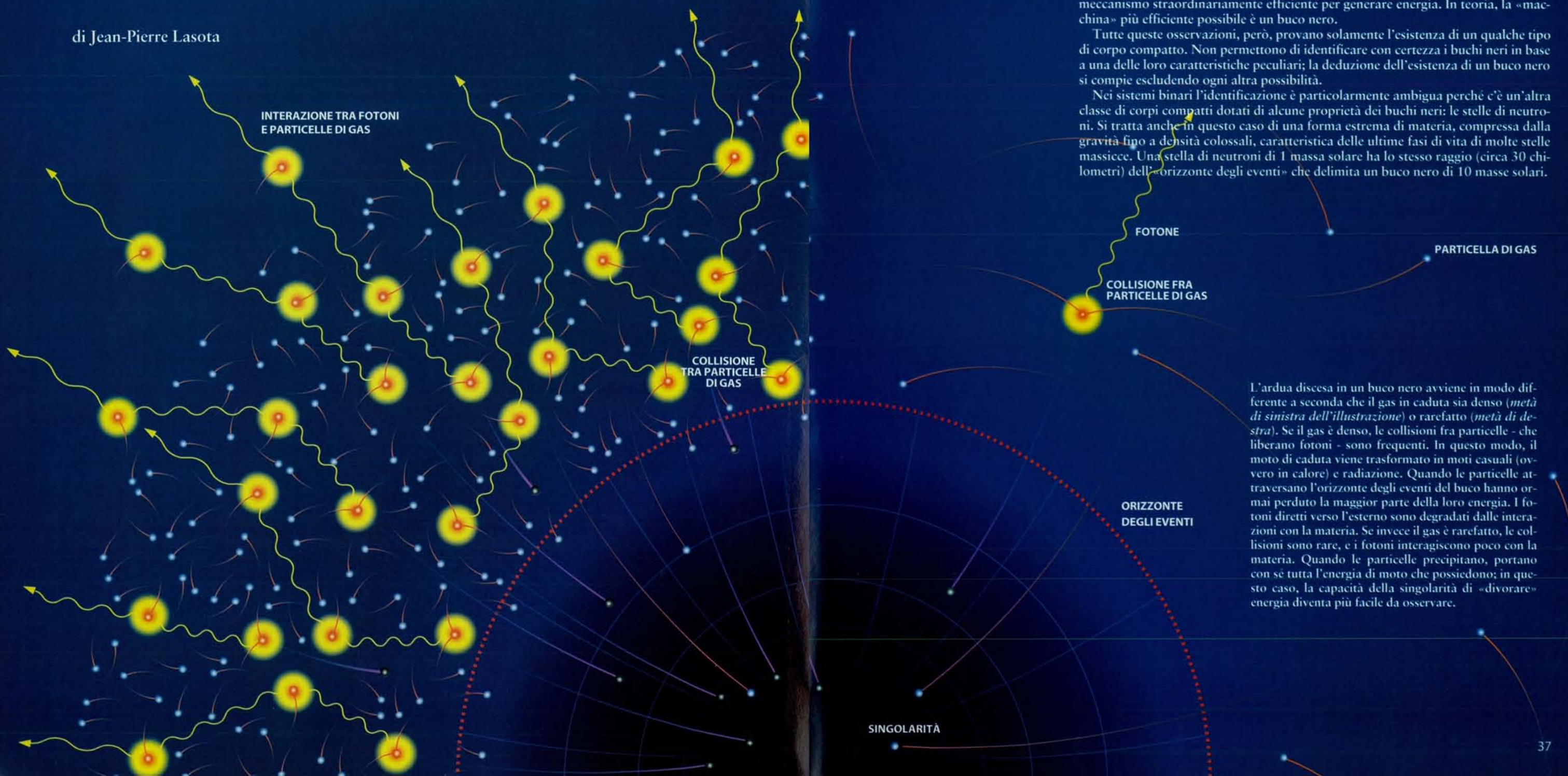
Smascherare i buchi neri

Fino a tempi recenti, l'esistenza dei buchi neri non era stata realmente dimostrata. Ma ora gli astronomi hanno forse ottenuto una prova diretta, evidenziando come l'energia svanisca da certi volumi di spazio senza lasciare tracce

di Jean-Pierre Lasota

In tutto l'universo si può avvertire la presenza dei buchi neri. Questi oggetti affascinanti si trovano nel centro di molte galassie (compresa la Via Lattea), formano coppie con stelle normali in sistemi binari e forse vagano anche da soli nel mezzo interstellare. Sono i corpi più compatti dell'universo e contengono la forma di materia più estrema che sia nota alla scienza: la concentrazione di una massa arbitrariamente grande in quello che si avvicina a un punto in senso matematico. E le sfide che essi pongono agli osservatori sono corrispondentemente enormi. Dopo tutto, sono realmente neri: non emettono radiazione elettromagnetica, almeno non a livelli che gli astronomi possano mai sperare di rilevare.

Per dedurne l'esistenza, i ricercatori hanno dovuto affidarsi a due argomentazioni differenti. Presso i nuclei galattici, le stelle si muovono così rapidamente che solo l'attrazione gravitazionale di una massa enorme - equivalente anche a un miliardo di soli - può impedire che vengano scagliate verso l'esterno. Qualunque cosa sia, questa massa deve essere estremamente densa, e non si conosce alcuna alternativa teorica a un buco nero. In secondo luogo, molti nuclei galattici e sistemi binari espellono quantità colossali di materia e radiazione; devono quindi contenere un meccanismo straordinariamente efficiente per generare energia. In teoria, la «macchina» più efficiente possibile è un buco nero.

Tutte queste osservazioni, però, provano solamente l'esistenza di un qualche tipo di corpo compatto. Non permettono di identificare con certezza i buchi neri in base a una delle loro caratteristiche peculiari; la deduzione dell'esistenza di un buco nero si compie escludendo ogni altra possibilità.

Nei sistemi binari l'identificazione è particolarmente ambigua perché c'è un'altra classe di corpi compatti dotati di alcune proprietà dei buchi neri: le stelle di neutroni. Si tratta anche in questo caso di una forma estrema di materia, compressa dalla gravità fino a densità colossali, caratteristica delle ultime fasi di vita di molte stelle massicce. Una stella di neutroni di 1 massa solare ha lo stesso raggio (circa 30 chilometri) dell'«orizzonte degli eventi» che delimita un buco nero di 10 masse solari.

INTERAZIONE TRA FOTONI E PARTICELLE DI GAS
COLLISIONE TRA PARTICELLE DI GAS
FOTONE
PARTICELLA DI GAS
COLLISIONE FRA PARTICELLE DI GAS
ORIZZONTE DEGLI EVENTI
SINGOLARITÀ

L'ardua discesa in un buco nero avviene in modo differente a seconda che il gas in caduta sia denso (*metà di sinistra dell'illustrazione*) o rarefatto (*metà di destra*). Se il gas è denso, le collisioni fra particelle - che liberano fotoni - sono frequenti. In questo modo, il moto di caduta viene trasformato in moti casuali (ovvero in calore) e radiazione. Quando le particelle attraversano l'orizzonte degli eventi del buco hanno ormai perduto la maggior parte della loro energia. I fotoni diretti verso l'esterno sono degradati dalle interazioni con la materia. Se invece il gas è rarefatto, le collisioni sono rare, e i fotoni interagiscono poco con la materia. Quando le particelle precipitano, portano con sé tutta l'energia di moto che possiedono; in questo caso, la capacità della singolarità di «divorare» energia diventa più facile da osservare.

Slim Films

Le caratteristiche osservabili, quali la temperatura della materia in caduta, non permettono di distinguere i due oggetti. Un problema centrale dello studio dei buchi neri è proprio quello di scoprire un modo per distinguerli dalle stelle di neutroni.

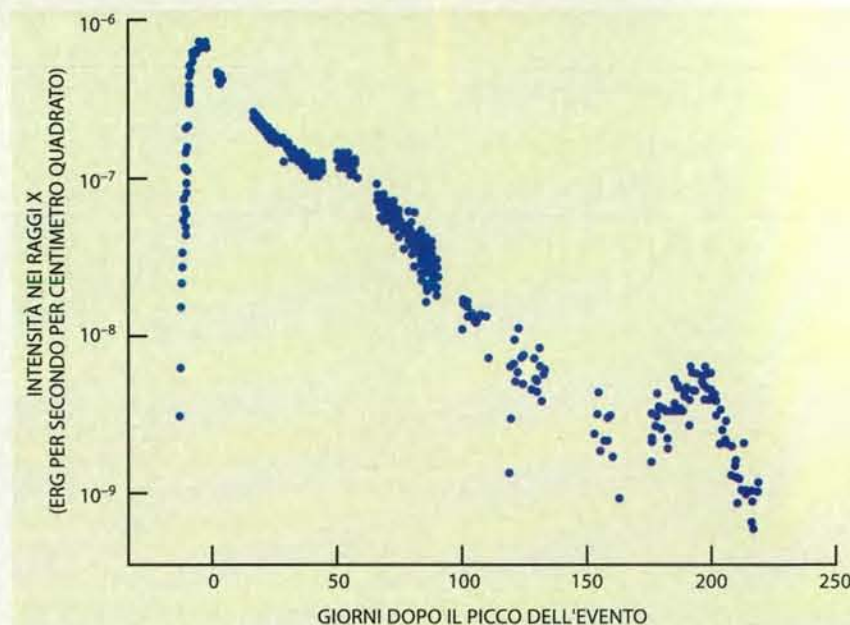
Esiste però una differenza fra stelle di neutroni e buchi neri: le prime hanno una superficie solida su cui la materia può accumularsi, mentre ciò che cade su un buco nero viene inghiottito e scompare. Ciò altera lievemente la radiazione emessa dalle vicinanze del corpo e permette agli astronomi di dimostrare che gli oggetti più strani dell'universo esistono realmente.

Densità variabile

L'intensa gravità dei buchi neri è ciò che li rende macchine così efficienti. L'orizzonte degli eventi è una superficie da cui nulla può sfuggire, anche muovendosi alla velocità della luce. Gli oggetti sono attratti verso l'orizzonte a una velocità corrispondentemente elevata e possono collidere con altri corpi, spezzandosi. L'effetto è quello di riscaldare la materia presso il buco nero. Dato che gli oggetti si muovono quasi alla velocità della luce, l'energia cinetica disponibile per la trasformazione in calore è confrontabile con quella intrinseca della loro massa a riposo ($E = mc^2$). Per tornare al punto di partenza, lontano dal buco nero, un oggetto dovrebbe perdere una frazione significativa della propria massa e convertirla in pura energia. In questo senso, i buchi neri trasformano la massa a riposo in energia termica.

L'efficienza di questa conversione dipende dalla velocità di rotazione del buco nero. Il momento angolare è una delle poche proprietà che la materia conserva quando entra a far parte di un buco nero; sebbene la rotazione non possa essere osservata direttamente, essa distorce lo spazio-tempo nei pressi dell'orizzonte. Un buco nero, però, non può ruotare a velocità arbitraria: al di sopra di una certa velocità, la sua superficie cesserebbe di esistere. Un buco nero rotante a una velocità vicina a quella massima potrebbe convertire in energia il 42 per cento della massa che vi cade sopra, mentre un buco stazionario ne convertirebbe il 6 per cento. Per confronto, l'efficienza della fusione termonucleare nelle stelle ordinarie è dello 0,7 per cento; il valore relativo alla fissione dell'uranio è appena dello 0,1 per cento.

Se le particelle intorno al buco nero possono scambiarsi energia - per esempio tramite collisioni - la materia

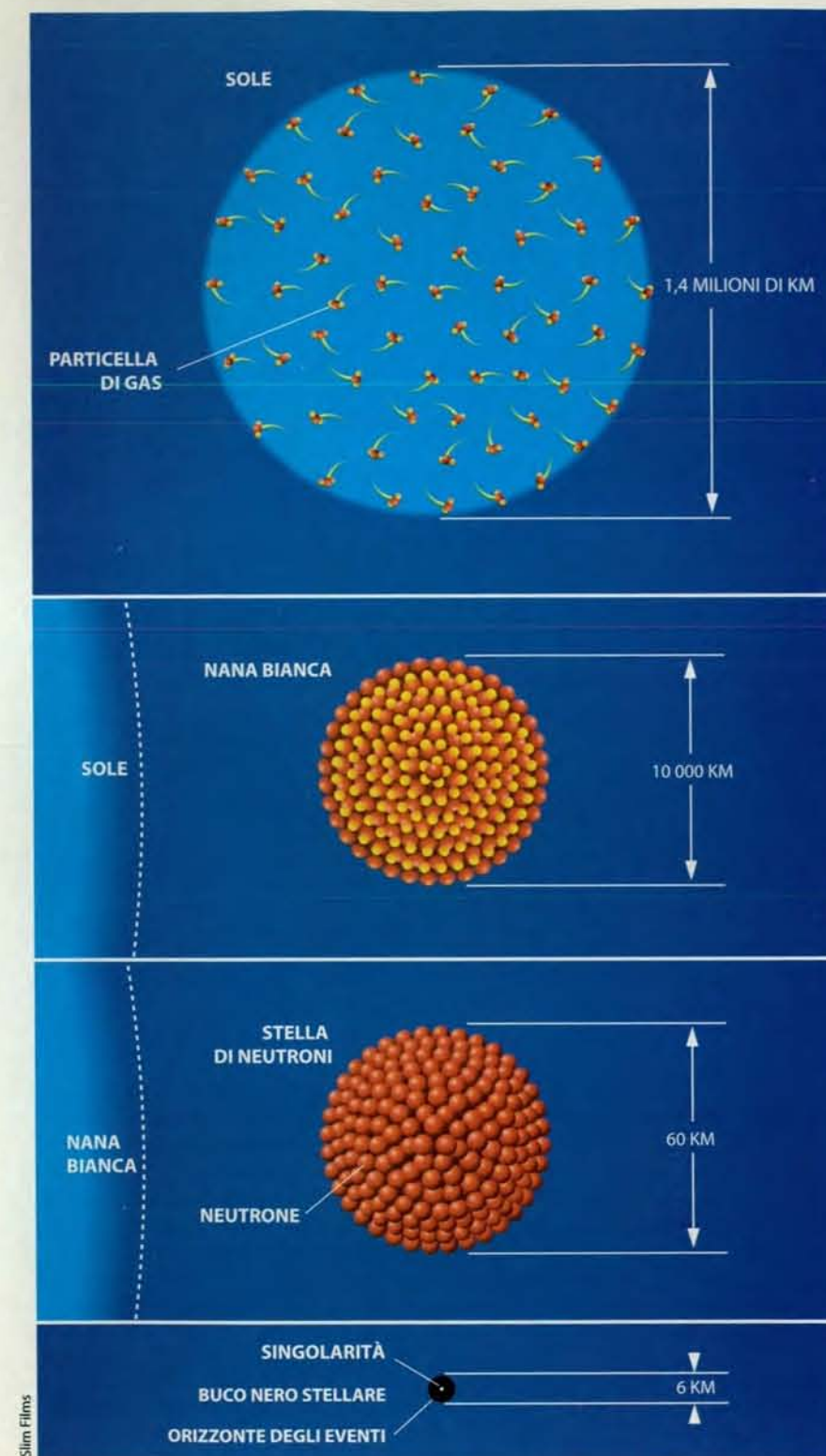
Lisa Burnett; fonte: Martin Elvis Harvard-Smithsonian Center for Astrophysics

Un lampo di raggi X emessi da una sorgente intermittente ha raggiunto la massima intensità il 13 agosto 1975. Nel corso di alcune settimane, l'intensità (*asse verticale*) è aumentata di un fattore almeno pari a 10 000. Questa sorgente di raggi X, chiamata A0620-00 e situata nella costellazione del Liocorno, è stata la più brillante mai osservata. Gli astronomi avevano individuato un lampo di luce visibile proveniente dalla stessa regione anche 58 anni prima, ma all'epoca non si possedevano rivelatori di raggi X.

in caduta può diventare inimmaginabilmente calda. La temperatura tipica di un protone appena all'esterno dell'orizzonte corrisponde alla conversione di gran parte della sua massa in pura energia, ovvero a 10^{13} gradi. A una temperatura simile, la materia dovrebbe splendere intensamente nei raggi gamma; ma, sebbene i protoni - e gli ioni in generale - siano facili da riscaldare, non sono buoni emettitori di energia. Viceversa, essi tendono a trasferire la propria energia a emettitori più efficienti, in particolare agli elettroni, che generano fotoni di energie più basse, come i raggi X. Gli astronomi dovrebbero quindi osservare un'intensa emissione di raggi X da una regione ricca di elettroni.

In effetti, è proprio ciò che si è trovato in certi sistemi binari a raggi X. Il primo di essi fu scoperto nel 1962, e da allora se ne sono identificate diverse centinaia. Essi sono le sorgenti di raggi X più luminose del cielo e si ritiene che siano formati da una stella ordinaria in orbita intorno a un oggetto invisibile. Alcuni emettono radiazione continua, altri, le cosiddette sorgenti di raggi X intermittenti, si osservano solo di tanto in tanto per periodi di alcuni mesi, ma trascorrono la maggior parte della propria esistenza in uno stato quiescente, senza emettere raggi X o quasi. La maggior parte di questi sistemi è stata vista una sola volta. Quando sono attivi emettono 10^{30}-10^{31} watt in forma di raggi X: anche 100 000 volte più dell'emissione totale del Sole.

La distribuzione di energia di questa radiazione è quasi sovrapponibile allo spettro della radiazione di corpo nero, simile (benché molto più intenso) allo spettro di oggetti disparati come il Sole, un carbone ardente e il corpo umano. Uno spettro di corpo nero è prodotto da un mezzo «otticamente denso», dal quale i fotoni non possono sfuggire senza subire numerose collisioni con elettroni. Le collisioni distruggono e creano fotoni, oscurando la sorgente originaria e «mediando» i particolari di ogni interazione. Lo spettro risultante dipende solo dalla temperatura e dalla dimensione della superficie emittente. In un gas «otticamente trasparente», i fotoni non subiscono quasi interazioni prima di sfuggire e il loro spettro dipende dalle proprietà in dettaglio della materia.

La temperatura calcolata per le binarie a raggi X è di 10^7 gradi, coerente con quella attesa per un buco nero. Per generare l'emissione osservata, il buco dovrebbe inghiottire da 10^{-9} a 10^{-8} masse solari all'anno, una stima in accordo con quella della velocità con cui la stella ordinaria perde massa in favore della compagna. Così, le binarie a raggi X potrebbero essere la prova migliore dell'esistenza di buchi neri di massa stellare.

Slim Films

Nelle stelle, l'equilibrio fra gravità e un qualche tipo di pressione diretta verso l'esterno determina la grandezza. (I tre oggetti mostrati sotto il Sole hanno tutti una massa pari a 1 unità solare.) In una stella ordinaria, la pressione è prodotta dal gas e dovuta, in ultima analisi, alle reazioni nucleari nel suo centro. In una nana bianca - residuo luminoso di una stella di tipo solare - la pressione è data dalla «degenerazione» quantistica creata dall'impaccamento degli elettroni. In una stella di neutroni - il residuo dell'esplosione di una stella di grande massa - gli atomi sono schiacciati e i loro nuclei sono impilati strettamente l'uno contro l'altro. In un buco nero non vi è pressione diretta verso l'esterno; la gravità non è controbilanciata da altri fattori e la stella collassa fino quasi a un punto all'interno di una superficie di non ritorno: l'orizzonte degli eventi.

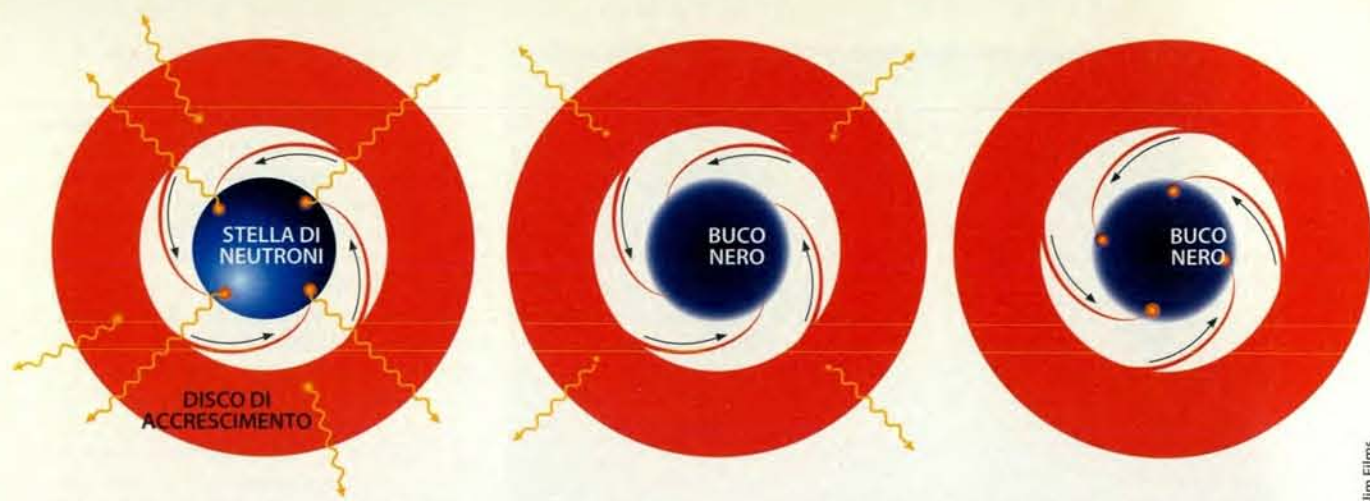
Misurare le pulsazioni

Identico ragionamento si può però applicare anche a una stella di neutroni. Meno potente di un buco nero, è pur sempre una «macchina» rispettabile: la materia che cade sulla sua superficie può raggiungere una velocità pari a metà di quella della luce e venir convertita in energia con un'efficienza del 10 per cento circa, non molto lontana da quella di un tipico buco nero.

In effetti, gli astronomi sanno che l'oggetto compatto contenuto in molti sistemi binari non è un buco nero. Si ritiene che le radiopulsar individuate in diverse binarie siano, così come le pulsar isolate, stelle di neutroni magnetizzate in rapida rotazione. I buchi neri non possono avere campi magnetici; sono oggetti quasi privi di caratteristiche e non sono in grado di generare gli impulsi regolari emessi dalle pulsar. Così pure, le pulsar a raggi X non possono essere buchi neri. Qualsiasi pulsazione stabile e regolare esclude la presenza di un buco nero. Anche impulsi irregolari di raggi X denunciano una stella di neutroni, che costituisce una superficie sulla quale la materia può accumularsi e, di tanto in tanto, esplodere (si veda l'articolo *Binarie a raggi X* di Edward P. J. van den Heuvel e Jan van Paradijs in «Le Scienze» n. 305, gennaio 1994).

Purtroppo, non è vero il contrario: l'assenza di pulsazioni o di impulsi irregolari non implica l'esistenza di un buco nero. Per esempio, una stella di neutroni che accumuli materia a una velocità molto elevata non dovrebbe produrre impulsi di raggi X. E, dato che le velocità d'accrescimento variano col tempo, sono sempre possibili sorprese. Un caso eloquente è quello del sistema Circinus X-1: si ipotizzava che contenesse un buco nero fino al giorno in cui iniziò a produrre impulsi X.

I buchi neri hanno due proprietà che possono indicarne la presenza in un sistema binario: la mancanza di una superficie solida e la massa illimitata. In un buco nero la massa è determinata dal modo in cui esso si è formato, in particolare dalla massa della stella che lo ha generato, e dalla quantità di materia che è riuscito a inghiottire. A differenza di quanto avviene per altri oggetti compatti, come le stelle di neutroni, nessun principio fisico limita la massa di un buco nero.

La massa di un oggetto che non sia un buco nero è limitata dalla sua capacità di sostenere il proprio stesso peso. Nelle stelle ordinarie, i moti termici delle particelle - alimentati dalla fusione termonucleare - producono la pres-

Tre possibili modalità di accrescimento portano all'emissione di radiazione in modi diversi. Il gas che cade spiraleggiando su una stella di neutroni libera gran parte della propria energia all'impatto (*a sinistra*). Ma nel caso di un buco nero l'impatto non avviene; il gas svanisce semplicemente oltre l'orizzonte degli eventi. Se la sua densità è alta, e quindi si hanno collisioni fra gli atomi, il gas può liberare energia prima di raggiungere l'orizzonte (*al centro*) oppure trasporta con sé la propria energia mentre scompare (*a destra*). Gli astronomi sfruttano il tipo di radiazione rilevato per dedurre quale oggetto sia presente.

sione che impedisce il collasso. Ma stelle come le nane bianche e le stelle di neutroni non generano energia; in questi casi la pressione che si oppone all'attrazione gravitazionale è il risultato della cosiddetta degenerazione, una forza passiva che deriva da interazioni quantistiche a densità estreme.

Secondo il principio di esclusione di Pauli, vi è un limite al numero di fermioni (una delle due classi di particelle elementari, che include elettroni, protoni e neutroni) che possono essere impaccati in un dato spazio. In una nana bianca gli elettroni tentano di occupare i livelli energetici più bassi possibili. A causa del principio di Pauli, però, non possono stare tutti nel livello minimo: solo a due elettroni è permesso occupare il medesimo stato energetico. Gli elettroni pertanto si «sovrappongono» fino a un certo valore dell'energia, che dipende dalla densità. Questa sovrapposizione crea una pressione che si oppone alla gravità. (Lo stesso effetto impedisce ai livelli elettronici degli atomi di collassare l'uno sull'altro.) Come dimostrato nel 1930 da Subrahmanyan Chandrasekhar, la massa di una nana bianca deve essere inferiore a 1,4 masse solari.

Resistere alla gravità

Nelle stelle di neutroni la densità è così elevata che persino la degenerazione elettronica non può opporsi alla gravità. Gli atomi si deformano, protoni ed elettroni si impaccano formando neutroni e i nuclei atomici si fondono: il risultato è una sfera di neutroni. Le particelle non possono occupare tutte lo stesso livello energetico, cosicché si sovrappongono, generando una pressione diretta verso l'esterno.

Le proprietà della materia nucleare degenere non sono ben note, in quanto occorre tenere conto delle intense interazioni tra i neutroni e i loro quark costituenti (si veda l'articolo *L'equazione di stato del nucleo* di Hans Gutbrod e Horst Stöcker in «Le Scienze» n. 281, gennaio 1992). Per questa ragione, non è certo quale sia la massa più elevata possibile per una stella di neutroni, benché un semplice ragionamento possa indicare il massimo assoluto. In una stella degenere l'attrazione gravitazionale aumenta con la massa; per resisterle, la materia deve diventare più rigida. Al di sopra di una certa massa critica, però, diventerebbe così rigida che il suono si propagherebbe a una velocità superiore a quella della luce, in contraddizione con i princìpi di base della relatività. Questa massa critica è pari a circa 6 masse solari. Secondo calcoli più dettagliati eseguiti da gruppi americani, francesi e giapponesi, il valore massimo è in realtà inferiore a 3 masse solari; e, di fatto, le stelle di neutroni conosciute non superano mai le 2 masse solari.

Per un processo di esclusione, i buchi neri - o, più prudentemente, i candidati a buchi neri - devono essere quindi oggetti compatti di massa superiore a 3 unità solari. Nei sistemi binari, la misurazione delle velocità dei due corpi, insieme con le leggi di Keplero che descrivono i moti orbitali, pone un limite inferiore sicuro alle masse stellari. Attualmente si conoscono sette binarie intermittenti a raggi X nelle quali l'oggetto compatto certamente soddisfa questo criterio per un buco nero. Con alcune ipotesi aggiuntive, si è stimato che la massa di questi buchi neri vari da 4 a 12 unità solari.

L'identificazione di questi oggetti come buchi neri sarebbe più affidabile se essi mostrassero l'altra caratteristica che una stella di neutroni non può avere: un buco nero è privo di superficie solida. L'orizzonte degli eventi è solo una superficie di non ritorno; tutto ciò che la attraversa scompare irrevocabilmente dal nostro universo.

Se una massa di plasma caldo che cade in un buco nero non ha tempo a sufficienza per irradiare la propria energia termica, il calore viene trascinato nel buco insieme con la materia. La sua energia non verrà mai vista da osservatori lontani, ma sparirà passando attraverso l'orizzonte degli eventi. Questa perdita non viola la legge di conservazione della massa-energia, in quanto l'energia termica viene incorporata nella massa del buco nero; tuttavia essa riduce in misura notevole l'efficienza apparente del «motore» del buco nero. Viceversa, quando il plasma caldo cade su una stella di neutroni, tutta la sua energia termica finisce per essere irradiata, o dal plasma stesso o dalla superficie della stella.

Pertanto buchi neri e stelle di neutroni dovrebbero essere facilmente distinguibili quando la materia in caduta è, per qualche ragione, incapace di irradiare il proprio calore prima di incontrare l'orizzonte degli eventi o la superficie della stella. A una conferenza tenuta a Kyoto nel 1995, ho denominato questi flussi ADAF (*advection-dominated accretion flows*), termine ormai comunemente usato. Nei plasmi molto caldi e rarefatti, per esempio, si

Un buco nero colto sul fatto

di Jeffrey E. McClintock

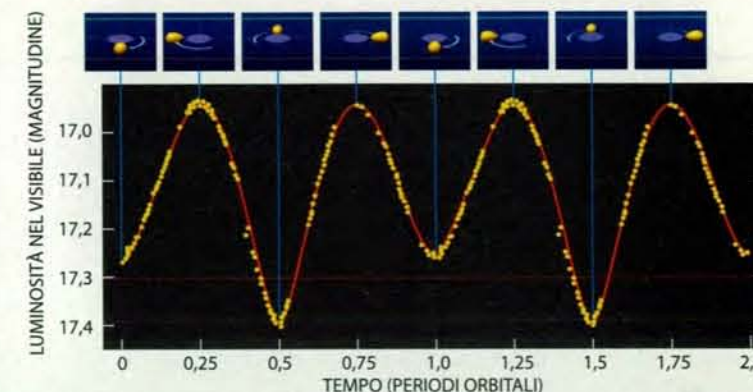
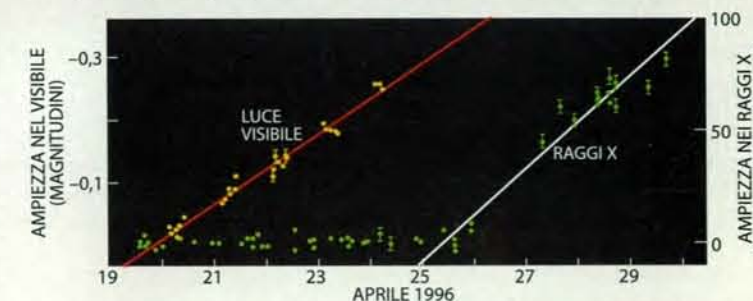
Per gli astronomi che sperano di osservare un buco nero mentre inghiotte energia, il posto migliore dove cercare sono le sorgenti intermittenti di raggi X. Nel corso di una settimana, un tipico oggetto di questa classe può diventare un milione di volte più brillante nei raggi X e 100 volte più brillante nel visibile; la sorgente mantiene questa luminosità per circa un anno prima di svanire e rimanere invisibile per 10 o 100 anni, per poi manifestarsi di nuovo. Tutte le altre sorgenti variabili di raggi X note non presentano simili intensi, prolungati e rari episodi di aumento della luminosità.

Gli astronomi stimano che nella nostra galassia vi siano, ancora non identificate, alcune migliaia di queste sorgenti di raggi X attualmente in quiete; una ventina di esse è stata individuata nel corso di un episodio attivo. Ciascuna sorgente è un oggetto compatto (un buco nero o una stella di neutroni) che sta accumulando gas a spese della stella compagna.

Di questi sistemi, nessuno ha fornito informazioni preziose quanto GRO J1655–40, che ospita un buco nero. Esso venne scoperto nel 1994 da Shuang Nan Zhang del Marshall Space Flight Center della NASA e collaboratori, grazie al satellite Gamma Ray Observatory. Da allora, si sono osservate variazioni della velocità orbitale della stella compagna (che permettono una misurazione precisa della massa dell'oggetto compatto); segni inequivocabili del fatto che il buco nero sta ruotando rapidamente; una peculiare oscillazione proveniente dalle vicinanze del buco nero; e getti di materia che vengono espulsi a velocità vicine a quella della luce.

La velocità della compagna ha permesso agli astronomi di calcolare la massa minima che l'oggetto compatto può avere: 3,2 volte quella del Sole. Una stima più esatta è stata difficile da ricavare perché dipendeva dai valori di due ulteriori grandezze: la massa della stella e l'inclinazione dell'orbita rispetto alla linea di vista. Essi sono stati ricavati dalle variazioni di intensità luminosa della stella nella sua orbita intorno al buco nero (*a destra al centro*). L'intensità massima corrispondeva alla vista laterale della stella (che è resa oblunga dalla gravità del buco nero); l'intensità minima si aveva un quarto di orbita più tardi, quando la stella veniva a porsi di fronte. Per un colpo di fortuna, si è scoperto che il piano dell'orbita e il disco di accrescimento si ponevano quasi di taglio rispetto alla nostra linea di vista. Inoltre la superficie della compagna era priva di chiazze (per esempio, macchie stellari). Si è potuta così effettuare la misurazione più precisa mai compiuta per un candidato a buco nero: 7,0 masse solari.

Nel 1994 e nel 1996 GRO J1655–40 ha mostrato un comportamento senza precedenti per una sorgente intermittente a raggi X, producendo due lampi a breve distanza di tempo. L'aumento dell'emissione nel visibile iniziò circa sei giorni prima dell'inizio del lampo nei raggi X, il 25 aprile 1996 (*a destra in basso*). I teorici ritengono che il ritardo si sia verificato perché la materia impiega un certo tempo per diffondere verso l'interno e rendere più denso il gas nei pressi del buco nero. La forma dello spettro nei raggi X faceva pensare che il buco ruotasse quasi al 90 per cento della sua massima velocità possibile.

Quattro mesi più tardi Ronald A. Remillard del Massachusetts Institute of Technology e collaboratori, usando il satellite Rossi X-ray Timing Explorer, rilevarono oscillazioni occasionali nell'emissione X. Con una frequenza di quasi 300 al secondo, le oscillazioni erano le più veloci mai osservate in un sistema contenente un buco nero. Secondo la teoria, la frequenza della vibrazione dipende dal raggio dell'orizzonte degli eventi del buco nero, che a sua volta dipende dalla massa e dalla velocità di rotazione del buco. Utilizzando la massa misurata per questo sistema, gli astronomi stanno ora cercando di ottenere il primo valore certo per la velocità di rotazione di un buco nero.

Le oscillazioni di luminosità della stella compagna hanno permesso di «pesare» il buco nero nel sistema binario GRO J1655–40. Di norma una stella non mostra variazioni di luminosità come quelle nel grafico; la stella di questo sistema, però, è stata deformata dalla gravità del buco nero. Come una pera, è più grande se vista di lato e quindi sembra emettere più luce (*nel riquadro*). Il periodo orbitale rispecchia la massa del buco nero.

Sei giorni dopo aver iniziato a diventare più luminoso nel visibile (*a sinistra*), GRO J1655–40 ha cominciato a emettere raggi X (*a destra*).

Per diversi mesi dopo il lampo, due getti di materia ai lati della sorgente furono espulsi dal sistema a una velocità pari al 92 per cento di quella della luce. L'accelerazione di questa materia probabilmente aveva luogo al margine interno del disco di accrescimento, dove il gas è costretto a orbitare intorno al buco nero a una velocità quasi pari a quella della luce.

Ora il sistema è tornato nel suo stato di quiete. Anziché spiraleggiare verso l'interno emettendo grandi quantità di raggi X, il gas precipita direttamente oltre l'orizzonte senza avere il tempo di irradiare prima di essere inghiottito. Così facendo, gli atomi del gas e circa il 99,9 per cento della loro energia spariscono dal nostro universo per non ricomparirvi più.

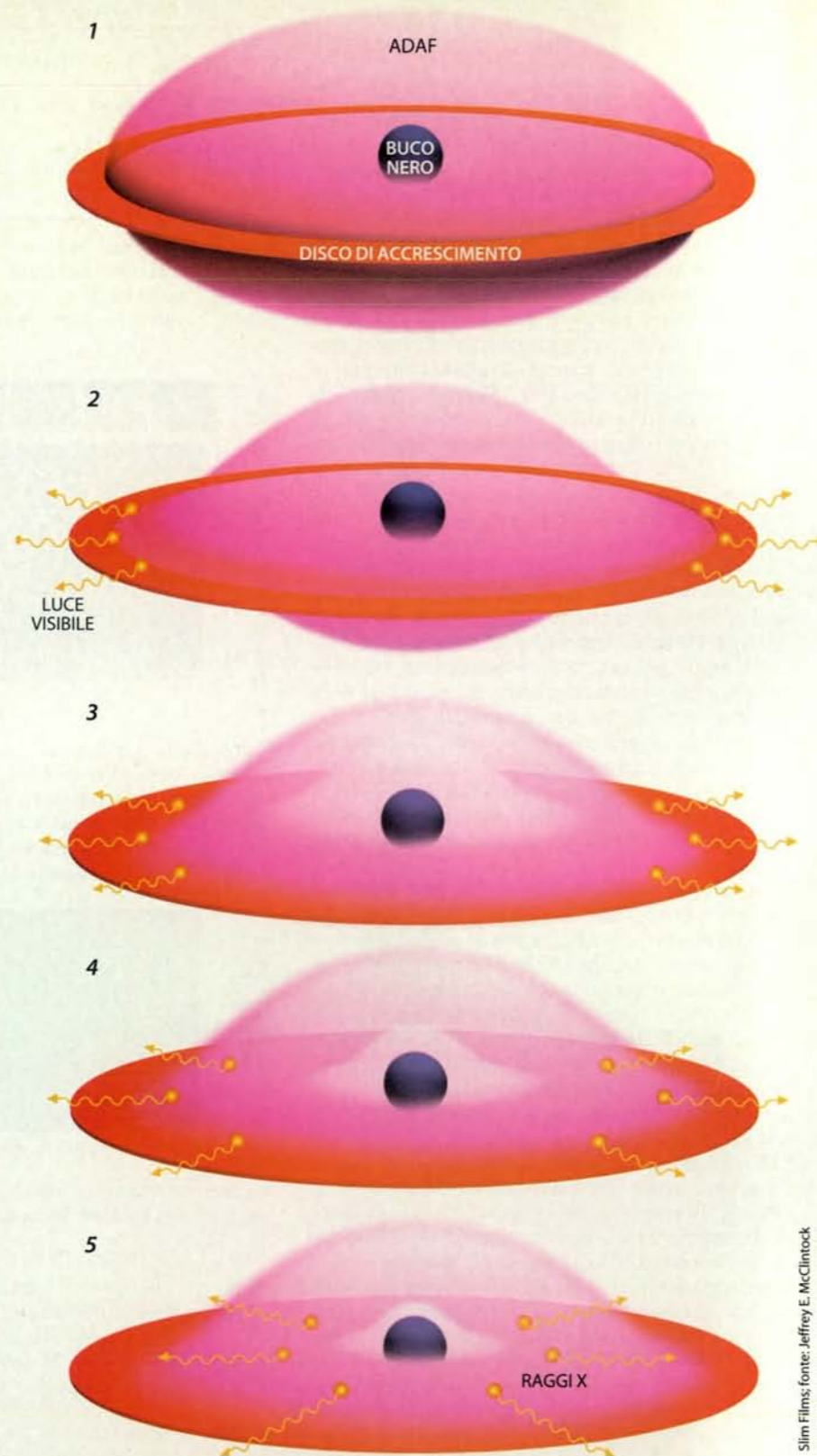
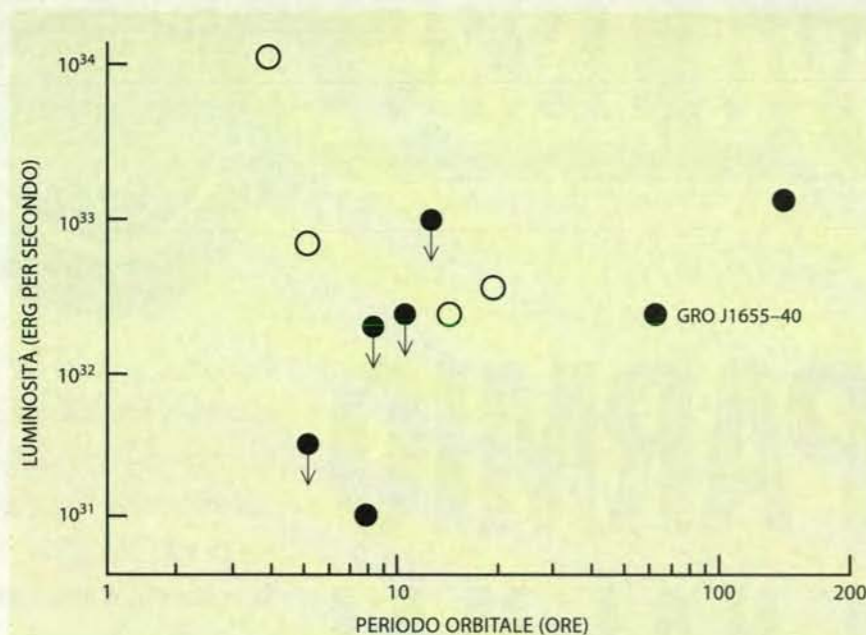
JEFFREY E. McCLINTOCK lavora allo Harvard-Smithsonian Center for Astrophysics. Con i suoi collaboratori, nel 1986 ha scoperto il primo buco nero in una sorgente di raggi X intermittente.

dovrebbero notare queste difficoltà di irradiazione. Pertanto gli astronomi sono andati in cerca di sorgenti di raggi X e gamma che appaiano più deboli di quanto dovrebbero essere se la loro efficienza di irradiazione fosse intorno al 10 per cento.

Nello scarico

La materia che precipita verso un oggetto compatto non segue una traiettoria rettilinea. A causa della conservazione del momento angolare, si dispone in orbite grosso modo circolari, dalle quali può scendere ulteriormente solo se vi è attrito, che sottrae momento angolare. L'attrito riscalda anche il gas in caduta. Se questo riesce a raffreddarsi in modo efficiente, perde energia orbitale e forma una struttura piatta e sottile: un disco di accrescimento. Si sono osservati dischi di questo tipo in molti sistemi binari (si veda l'articolo *I dischi di accrescimento delle stelle binarie interagenti* di John K. Cannizzo e Ronald H. Kaitchuck in «Le Scienze» n. 283, marzo 1992). Ma se il raffreddamento è inefficiente, come accade con gli ADAF, la materia si dispone in una struttura pressoché sferica.

Nel 1977, Setsuo Ichimaru dell'Università di Tokyo utilizzò questo concetto per spiegare alcune proprietà della binaria massiccia Cygnus X-1, contenente il primo candidato a buco nero che sia stato riconosciuto. Purtroppo, per motivi poco chiari, il suo lavoro passò inosservato. Il recente, vivace interesse per gli ADAF è iniziato nel 1994, con semplici modelli teorici di ADAF otticamente trasparenti realizzati da Ramesh Narayan e Insu Yi della Harvard University e da Marek Abramowicz e Ximing Chen dell'Università di Gothenburg, Shoji Kato dell'Università di Kyoto, Oded Regev del Technion di Haifa e da me. Nelle mani di questi ricercatori e di altri, quali Ann Esin, Rohan Mahadevan e Jeffrey E. McClintock dello Harvard-Smithsonian Center for Astrophysics e Fumio Honma di Kyoto, i modelli ADAF sono passati di successo in successo. Per esempio, un ADAF descrive lo spettro del centro galattico, confermando pienamente una proposta fatta a una conferenza, nel 1982, da Martin J. Rees dell'Università di Cambridge.

Un tipo di sistema binario, definito intermittente a raggi X in quiete, sembra comportare un flusso di accrescimento a due componenti. La parte interna è un ADAF; quella esterna forma un disco di accrescimento piatto. Questi sistemi trascorrono la maggior par-

In un sistema intermittente a raggi X il flusso d'accrescimento consiste in gas caldo, rarefatto e organizzato in forma sferoidale (*in rosa*) circondato da un disco di accrescimento freddo, denso e appiattito (*in rosso*). Nel normale stato di quiete (*1*) il gas caldo cade nel buco nero emettendo solo una piccola quantità di radiazione: è il regime che gli astronomi chiamano ADAF (*advection-dominated accretion flow*). Ma durante un lampo di emissione il disco instabile si riscalda e comincia a splendere nel visibile (2). Il bordo interno del disco avanza a poco a poco verso il buco nero (*3, 4, 5*), sostituendo l'ADAF, fino a che comincia a emettere raggi X. Questo modello spiega il ritardo di sei giorni fra l'emissione nel visibile e quella nei raggi X osservato in GRO J1655–40.

L'esistenza di buchi neri è provata dal confronto fra la luminosità di oggetti più pesanti (*cerchi neri*) e più leggeri (*cerchi vuoti*) di 3 masse solari. I corpi più pesanti sono meno luminosi dei più leggeri anche a parità di periodo orbitale. Tuttavia due oggetti con lo stesso periodo orbitale accumulano materia alla stessa velocità e dovrebbero quindi emettere circa la stessa quantità di radiazione. La discrepanza è spiegabile ammettendo che materia ed energia stiano svanendo dal nostro universo: cosa che solo un buco nero può compiere. (Le frecce indicano il limite superiore di una misurazione.)

te del tempo in uno stato quiescente, durante il quale il grosso della debole radiazione che si osserva è emesso dall'ADAF. Occasionalmente, però, producono un intenso «lampo» di radiazione. Dato che gli ADAF sono intrinsecamente stabili, questi impulsi devono essere generati nel disco esterno.

Il 20 aprile 1996 un gruppo di astronomi - McClintock, Ronald Remillard del Massachusetts Institute of Technology, Jerome Orosz della Pennsylvania State University e Charles Bailyn della Yale University - stava osservando il sistema intermittente a raggi X GRO J1655–40. Sembrava che qualcosa non andasse nelle osservazioni. Ben presto, però, divenne evidente che, per un colpo di fortuna, il gruppo aveva colto un evento assai raro: un lampo di radiazione. Nei cinque giorni successivi il sistema divenne più luminoso nel visibile, ma rimase irrilevabile nei raggi X.

Il sesto giorno cominciò a emettere brillantemente anche in quest'ultima regione dello spettro. Come era stato dimostrato da Jean-Marie Hameury dell'Osservatorio di Strasburgo, McClintock, Narayan e da me, il ritardo era quello atteso per i flussi di accrescimento a due componenti. Il disco esterno, lontano dal buco nero, emette luce ma non raggi X; perciò, all'inizio, un lampo è visibile solo alle lunghezze d'onda del visibile. Successivamente la materia diffonde in modo più rapido verso il buco nero e la rarefatta regione dell'ADAF si riempie, fino a che diventa capace di produrre raggi X. Le osservazioni sono giunte come un'elegante e inattesa conferma della teoria.

Sfruttando i sistemi intermittenti a raggi X in quiete, Narayan, McClintock e Michael Garcia del Center for Astrophysics furono a primi a proporre un criterio quantitativo per distinguere gli oggetti con superficie solida (le stelle di neutroni) da quelli che ne sono privi (i buchi neri). In seguito, suggerii un criterio differente basato sul fatto che i sistemi intermittenti con stelle di neutroni dovrebbero essere più brillanti dei buchi neri che si accrescono alla stessa velocità. Sebbene non sia possibile misurare direttamente la velocità di accrescimento, il periodo orbitale è un buon sostituto, perché due oggetti con lo stesso periodo dovrebbero inghiottire materia più o meno alla stessa velocità. Tutto considerato, ci si aspetta che i sistemi con buchi neri siano più fiochi di quelli con stelle di neutroni aventi lo stesso periodo orbitale. Dato che si conoscono i periodi solo per un piccolo numero di questi sistemi, la differenza da attendersi non è ancora stata stabilita. Nonostante ciò, per ogni dato periodo orbitale, i buchi neri accertati sono di fatto meno brillanti delle stelle di neutroni.

Lavori recenti gettano dubbi sul semplice modello degli ADAF, che non tiene conto dei flussi verso l'esterno, ma anche i modelli più generali richiedono la presenza di un buco nero per riprodurre le osservazioni. La costruzione di modelli dei flussi diretti verso i buchi neri rimane un campo di ricerca molto attivo. In ogni caso, i corpi troppo massicci per essere stelle di neutroni possono passare da candidati a buco nero a buchi neri confermati. Solo un corpo dotato di un orizzonte degli eventi può far sì che l'energia scompaia nel modo calcolato per questi sistemi. Le future ricerche con gli osservatori orbitanti per raggi X come Chandra e XMM dovrebbero allungare l'elenco degli oggetti noti. I buchi neri non potranno nascondersi ancora a lungo.

JEAN-PIERRE LASOTA ha studiato fisica, durante la gioventù trascorsa in Polonia, per consiglio del padre che aveva conosciuto personalmente Albert Einstein. Dopo 10 anni di studi sulla teoria dei buchi neri, ha iniziato a occuparsi di astronomia osservativa, scoprendo che non è noiosa come temeva. Oggi lavora all'Istituto di astrofisica di Parigi ed è direttore delle ricerche presso il CNRS.

SHAPIRO STUART L. e TEUKOLSKY SAUL A., *Black Holes, White Dwarfs, and Neutron Stars: The Physics of Compact Objects*, John Wiley & Sons, 1983.

BEGELMAN MITCHELL C. e REES MARTIN J., *L'attrazione fatale della gravità*, Zanichelli, Bologna, 1997.

WALD ROBERT M. (a cura), *Black Holes and Relativistic Stars*, University of Chicago Press, 1998.

McCLINTOCK JEFFREY E., *Probing Strong Gravitational Fields in X-ray Novae* in *Accretion Processes in Astrophysical Systems: Some Like It Hot!* a cura di Stephen S. Holt e Timothy R. Kallman, American Institute of Physics, 1998.

LASOTA JEAN-PIERRE, *ADAFs: Models, Observations and Problems*, in «Physics Reports», 311, nn. 3-5, aprile 1999.

TSUNAMI!

La sua spaventosa furia non può essere attenuata, ma le esperienze dell'ultimo decennio hanno insegnato a salvare molte vite umane

di Frank I. González

Il Sole era tramontato da 12 minuti, e la luce stava rapidamente scemando sulla costa settentrionale di Papua Nuova Guinea. Era il 17 luglio 1998, e un tranquillo venerdì stava volgendo al termine per gli uomini, le donne e i bambini di Sissano, Arop, Warapu e altri villaggi sparsi sulla striscia di sabbia che separa la laguna di Sissano dal Mare di Bismarck. Ma alle 18 e 49 minuti, una scossa sismica di magnitudo 7,1 faceva sussultare violentemente 30 chilometri di linea costiera, provocando una deformazione nella topografia del fondo oceanico al largo. Subito la piatta superficie marina reagiva deformandosi in un'onda lunga di incredibile velocità - uno tsunami - che pochi minuti più tardi avrebbe seminato morte e distruzione abbattendosi con spaventosa furia sulle casupole in legno.

Il colonnello in pensione John Sanawe, che abitava presso l'estremità sud-est della striscia sabbiosa, ad Arop, uno dei superstiti dello tsunami, raccontò più tardi l'evento a Hugh Davies, dell'Università di Papua Nuova Guinea. Appena dopo la scossa principale, con centro focale circa 20 chilometri al largo, Sanawe aveva visto il mare sollevarsi al di sopra dell'orizzonte, lanciando spruzzi verticali per l'altezza di una trentina di metri. Rumori insoliti - dapprima simili a un tuono distante, quindi come di un elicottero vicino - andarono via via scemando, mentre il mare si ritirava lentamente al di sotto del suo livello minimo. Dopo quattro o cinque minuti di silenzio, egli udì un frastuono simile a quello di un aereo a reazione in volo a bassa quota. Sanawe vide allora sopraggiungere la prima ondata, alta forse tre o quattro metri. Tentò di correre verso casa, ma il mare lo ghermì. Una seconda ondata, più grande, che rase al suolo il villaggio, lo trascinò per un chilometro in una foresta di mangrovie sulla sponda della laguna rivolta verso la terraferma.

Altri abitanti del villaggio non ebbero la fortuna di Sanawe. Alcuni, trascinati nella laguna, finirono trafitti dai rami delle mangrovie. Molti altri furono orribilmente feriti da detriti di varia natura (almeno 30 fra i sopravvissuti riportarono mutilazioni di arti). Coccodrilli di acqua salmastra e cani selvatici si avventarono sui cadaveri prima che i soccorritori potessero intervenire, il che rese ancor più problematico l'esatto censimento delle vittime. Ora sembra di poter dire che lo tsunami abbia ucciso oltre 2200 persone, tra cui oltre 230 bambini. Onde alte fino a 15 metri, abbattendosi sulla costa non più di 15 minuti dopo la scossa principale, avevano colto completamente alla sprovvista gli abitanti di quei villaggi. Dei pochi che conoscevano il rischio, quelli intrappolati sulla striscia di sabbia semplicemente non avevano avuto alcuna possibilità di mettersi in salvo.

Gli tsunami come quello di Papua Nuova Guinea sono le onde marine più potenti che esistano. Notizie storiche sulla loro distribuzione nel tempo e nello spazio sono contenute in grandi *database* sviluppati da James F. Lander, Patricia A. Lockridge e colleghi pres-

Gli tsunami più imponenti, come si vede in questo fotomontaggio elettronico, farebbero apparire gran parte dei manufatti umani alla stregua di modellini giocattolo. Con altezze anche di 30 metri e velocità di 15 metri al secondo, onde come queste sono evidentemente impossibili da arginare in alcun modo.

Fotomontaggio di Jana Brenning; Fotografie di Robert Beck e Kathleen Norris Cook

Un'onda più imponente del previsto

Papua Nuova Guinea

17 luglio 1998
altezza massima delle onde: 15 metri
vittime: oltre 2200

L'area di Sissano fotografata quattro giorni dopo lo tsunami che l'ha completamente devastata.

Spazzata completamente da tre ondate mostruose, questa striscia di sabbia ora deserta lungo la costa settentrionale di Papua Nuova Guinea era coperta da case e villaggi. Sorprendentemente, un terremoto relativamente piccolo (magnitudo 7,1) ha dato origine a onde marine quali di solito vengono generate da eventi sismici assai più potenti. Questa apparente discrepanza tra forza del terremoto e intensità dello tsunami ha indotto gli scienziati a ipotizzare che il sisma abbia dato luogo a qualche altro tipo di perturbazione sottomarina, come una frana o un'esplosione di gas idrati, la quale avrebbe così contribuito alla generazione di uno tsunami molto grande.

Onde di tsunami più alte di quanto si potesse prevedere avevano già causato disastri altrove - per esempio in Nicaragua, nel 1992 - ma fino a questo evento non ci si era mai risolti a effettuare rilevamenti intensivi del fondo marino per tentare di chiarire il mistero. Due spedizioni hanno esplorato il fondo marino al largo della costa, alla ricerca delle tracce di una frana. Le squadre di rilevamento, coordinate da Takeshi Matsumoto del Japan Marine Science and Technology Center e da David Tappin della South Pacific Applied Geoscience Commission, hanno identificato una piccola depressione che potrebbe rappresentare un plausibile sito di frana. Si tratta ora di determinare se questa particolarità del fondo marino sia recente o debba essere riferita a un altro terremoto molto più antico.

so il National Geophysical Data Center di Boulder, nel Colorado, e da Vjačeslav K. Gusjakov e colleghi del Laboratorio sugli tsunami di Novo-Nikolaevsk, in Russia. Gran parte degli tsunami si verifica nell'Oceano Pacifico e, di questi, l'86 per cento è il prodotto di terremoti sottomarini lungo il margine dell'Oceano Pacifico, dove le collisioni tra zolle tettoniche danno luogo a zone di subduzione caratterizzate da alta sismicità.

Negli anni novanta i 10 tsunami più disastrosi hanno mietuto oltre 4000 vite umane; nel mondo ne sono stati riferiti 82, un numero molto superiore alla media storica di 57 per decennio. L'incremento del numero di tsunami di cui si è avuta notizia è dovuto al miglioramento delle comunicazioni globali; gli alti costi in vite umane sono dovuti invece all'addensarsi delle popolazioni nelle aree costiere. Con i miei colleghi, presso il Pacific Marine Environmental Laboratory della National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA) a Seattle, ho allestito una rete di posta elettronica perché ricercatori di tutto il mondo possano cooperare a rilevamenti più rapidi e precisi degli effetti degli tsunami. Lo Tsunami Bulletin Board ha iniziato a funzionare non molto tempo dopo l'evento catastrofico che ha colpito il Nicaragua nel 1992 (*si veda la finestra a pagina 50*).

Disastri simili a quelli del Nicaragua e di Papua Nuova Guinea hanno in passato arrecato distruzioni in Alaska e alle Hawaii, ma la maggior parte dei ricercatori ha ritenuto a lungo che la West Coast degli Stati Uniti fosse relativamente al sicuro dagli eventi più devastanti. Nuove indicazioni fanno però pensare che i terremoti possano dar luogo a grandi tsunami lungo la zona di subduzione di Cascadia, al largo della costa pacifica nordoccidentale, in corrispondenza della quale una zolla crostale che reca una parte di crosta oceanica pacifica sta andando in subduzione sotto il continente nordamericano. Un chiaro richiamo a questa minaccia si è avuto nell'aprile 1992, quando un terremoto di magnitudo 7,1 all'estremità meridionale della zona di subduzione ha generato un piccolo tsunami presso Cape Mendocino, in California. Questo evento ha dato il via, negli Stati Uniti, allo sviluppo del primo programma sistematico per contenere gli effetti degli tsunami.

La fisica degli tsunami

Per comprendere gli tsunami, occorre innanzitutto distinguerli dalle onde generate dal vento e dalle maree. I venti che soffiano sull'oceano ne increspano la superficie in onde relativamente corte che creano correnti limitate a uno strato piuttosto sottile; un sommozzatore può agevolmente immergersi a una profondità sufficiente a trovare acque calme. Tempeste e uragani in oceano aperto possono sollevare onde di 30 metri e più, ma anche queste, oltre una certa profondità, non provocano alcun movimento.

Le maree, che compiono il giro completo del globo due volte al giorno, producono correnti che raggiungono il fondo marino, come fanno gli tsunami. A differenza delle onde prodotte dalle maree, però, gli tsunami non sono generati dall'attrazione gravitazionale della Luna o del Sole. Uno tsunami viene prodotto dall'impulso di un terremoto sottomarino o, assai meno di frequente, da eruzioni vulcaniche, impatti di meteoriti o frane sottomarine. Con velocità che possono superare i 700 chilometri all'ora in alti fondali, un'onda di tsunami gareggia agevolmente con un Boeing 747. Nonostante ciò, uno tsunami non è affatto pericoloso in mare aperto: una singola onda ha un'altezza inferiore al metro, e la sua lunghezza in pieno oceano può raggiungere i 750 chilometri. Pertanto la sua pendenza è così piccola da far sì che passi del tutto inosservata. Non a caso, la parola giapponese *tsu-nami* ha il significato letterale di «onda di porto»: un'onda cioè che può attraversare l'oceano senza essere avvertita per crescere mostruosamente in altezza non appena inizia a propagarsi in acque basse.

Uno tsunami di grande entità ha anche un raggio di azione assai lungo: può trasferire una quantità distruttiva di energia dalla sorgente fino a coste situate a migliaia di chilometri di distanza. Le isole Hawaii, data la loro posizione nel bel mezzo del Pacifico, sono particolarmente esposte a tsunami di portata transoceanica: dal 1895, sono state colpite da 12 eventi distruttivi di questa natura. Nel più devastante di tutti, avvenuto nel 1946, 159 persone morirono a causa di onde generate ad almeno 3700 chilometri di distanza, presso le Isole Aleutine (*si veda la finestra a pagina 54*). Questi tsunami a sorgente remota possono colpire in modo del tutto inaspettato; tuttavia effetti particolarmente devastanti hanno gli tsunami prodotti da sorgenti vicine, come nel caso del disastro di Papua Nuova Guinea. Lander ha valutato che oltre il 90 per cento di tutti i decessi si verifichi entro 200 chilometri circa dalla sorgente. Un esempio limite è quello dello tsunami conseguente all'eruzione catastrofica del Krakatoa, nel 1883, che si valuta abbia ucciso oltre 30 000 persone in un raggio di 120 chilometri dall'eruzione. Quell'esplosione generò onde dell'altezza di un edificio di 12 piani.

Indipendentemente dalla loro origine, gli tsunami evolvono attraverso tre processi fisici che si sovrappongono in parte, pur rimanendo del tutto distinti: generazione da parte di una qualunque forza che perturbi la colonna d'acqua; propagazione dalle acque profonde in prossimità della sorgente ad acque costiere poco profonde e, infine, inondazione della terraferma. Di queste, la fase di propagazione è la meglio compresa, mentre la generazione e l'inondazione sono più difficili da simulare con modelli. Simulazioni quanto più possibile accurate sono importanti per predire dove colpiranno i futuri tsunami a sorgente remota, nonché per guidare le ricognizioni delle aree disastrate e i soccorsi, che devono concentrarsi sulle regioni che si ritengono colpite più duramente.

La generazione è il processo attra-

Nel corso degli anni novanta, dieci tsunami devastanti hanno mietuto oltre 4000 vittime. Il disastro avvenuto l'anno scorso sulle coste di Papua Nuova Guinea è il più recente di questa sequela di «onde killer» generate da terremoti sottomarini dovuti alle collisioni fra zolle tettoniche lungo il perimetro dell'Oceano Pacifico.

Lento, silente e letale

Nicaragua

2 settembre 1992
altezza massima delle onde: 10 metri
vittime: 170

I sopravvissuti si radunano per la distribuzione delle razioni di cibo.

Fotografie di Paolo Bosio Gamma Liaison

Un villaggio della costa il giorno dopo lo tsunami.

Gli abitanti delle zone costiere possono essere informati della necessità di correre verso zone in rilievo non appena avvertono scosse sismiche. Ma in alcuni casi tragici, come nello tsunami del Nicaragua del 1992 che uccise 170 persone e lasciò 13 000 senzatetto, si avverte soltanto un minimo tremore, o neppure quello, e si è portati a ritenere che non vi sia pericolo. Si stima che il 5-10 per cento dei terremoti in grado di causare tsunami sia di questo tipo. Si tratta dei cosiddetti terremoti silenti, descritti per la prima volta da Hiroo Kanamori, del California Institute of Technology.

Nell'ultimo evento del Nicaragua, le onde corte che producono il caratteristico brontolio di un terremoto, e che si smorzano rapidamente allontanandosi dall'epicentro, non hanno raggiunto la terraferma dall'origine situata in alto mare. Le onde più lunghe raggiunsero la costa, ma fecero appena tremare il suolo. Inoltre i sismometri usuali, che registrano solo onde sismiche di periodo inferiore ai 20 secondi, rilevarono in minima parte queste onde più lunghe. Kanamori ipotizzò che il terremoto del Nicaragua fosse in effetti cinque volte più intenso rispetto alla magnitudo stimata di 7,0 proprio perché queste onde di bassa frequenza erano state ignorate. L'evento del Nicaragua dimostrò con chiarezza la necessità di adottare sismometri a larga banda, sensibili anche alle onde di bassa frequenza, per essere in grado di prevedere la reale pericolosità potenziale di uno tsunami.

verso cui un disturbo del fondo, come il movimento lungo una faglia, altera la superficie marina così da originare uno tsunami. Chi elabora un modello presuppone che questa dislocazione della superficie marina sia identica a quella del fondo, ma misurazioni dirette sul fondo marino non sono mai state effettuate, e forse mai lo saranno. Invece i ricercatori utilizzano un modello idealizzato del terremoto, assumendo che le zolle crostali scorrano l'una rispetto all'altra lungo un semplice piano rettangolare all'interno della Terra. Anche così, per predire l'altezza iniziale di uno tsunami occorre introdurre almeno una decina di parametri descrittivi, tra cui l'entità dello scorrimento su ogni lato dell'immaginario piano di faglia, nonché la sua lunghezza e altezza. Dato che quando si elabora un modello si vogliono produrre informazioni utili alle squadre di ricognizione nelle ore immediatamente successive a uno tsunami, occorre tenere presente che solo l'orientazione del presunto piano di faglia, l'epicentro, la magnitudo e la profondità possono essere determinati sulla base dei sismogrammi, mentre tutti gli altri parametri devono essere stimati. Di conseguenza, questa prima simulazione spesso sottostima l'inondazione (qualche volta di un fattore compreso tra cinque e 10).

Basse stime dell'inondazione possono significare che anche l'altezza iniziale dello tsunami sia stata sottovalutata, dato che il modello di faglia a piano singolo distribuisce l'energia sismica su un'area troppo vasta. Le analisi dei dati sismici non possono fornire modelli di distribuzione dell'energia con risoluzione migliore della lunghezza delle onde sismiche stesse, che può raggiungere molte centinaia di chilometri. Ma dopo che lo tsunami ha raggiunto la costa si può, a posteriori e con l'ausilio di ulteriori dati sismici, raffinare il parametro dell'altezza iniziale. Per esempio, mesi di scosse di assestamento finiscono con il rivelare distribuzioni di energia sismica concentrate in regioni molto più piccole di quanto prevedesse il modello originale di faglia a piano singolo. Quando l'energia sismica è focalizzata in un'area più piccola, il movimento verticale del fondo marino risulta maggiore, e così l'altezza iniziale dello tsunami. Simulazioni soddisfacenti possono essere ottenute solo dopo mesi di intenso lavoro, ma ogni simulazione che risponda bene alla reale dinamica del disastro migliora la possibilità di elaborare future previsioni.

La propagazione dello tsunami trasporta energia sismica lontano dall'epicentro sotto forma di oscillazioni dell'acqua. A questo punto, l'altezza dell'onda è tanto piccola in rapporto sia alla lunghezza sia alla profondità dell'acqua, che è possibile applicare la teoria del comportamento lineare delle onde, la quale presuppone che l'altezza non condizioni il comportamento dell'onda. La teoria prevede che, quanto maggiore è la profondità dell'acqua, e quanto più lunga è l'onda, tanto maggiore è la velocità dello tsunami. Questa dipendenza della velocità dell'onda dalla profondità dell'acqua significa che la presenza di irregolarità del fondo marino può modificare la direzione di propagazione dell'onda, specialmente quando essa entra in acque basse. In particolare, i fronti d'onda tendono ad allinearsi parallelamente alla linea di costa: in tal modo essi «avvolgono» un promontorio prima di investirlo con un'energia incidente altamente concentrata. Al tempo stesso, ogni singola onda deve rallentare a causa della profondità decrescente dell'acqua; in questo modo la distanza tra onde successive diminuisce, e le onde, per così dire, si «accalcano». La rifrazione e il ravvicinamento delle creste d'onda concentrano una data quantità di energia in un volume minore d'acqua, producendo onde più alte e correnti più veloci.

L'ultimo stadio evolutivo, quello di inondazione, nel quale uno tsunami può invadere la terraferma come un frangente, un muraglione d'acqua o al modo di una marea, è forse il più difficile da simulare per mezzo di un modello. L'altezza dell'onda è ora così grande che la teoria lineare non riesce a descrivere la complessa interazione tra l'acqua e la linea di costa. In verticale, l'onda può raggiungere decine di metri, ma bastano due o tre metri per causare gravi danni. L'inondazione orizzontale, se non viene ostacolata da scogliere o topografie ripide, può penetrare all'interno per centinaia di metri. Tutti i tipi di inondazione sono facilitati dalla tipica dislocazione crostale di un terremoto di zona di subduzione, la quale fa sollevare il fondo oceanico e abbassare la terra emersa lungo la costa. Questo tipo di dislocazione fa sì che verso il mare le onde si propaghino precedute dalla cresta, e verso terra precedute dal cavo (è per questo motivo che talvolta, prima dell'arrivo dello tsunami, il mare si ritira). Non solo la subsidenza in prossimità della riva facilita la penetrazione dello tsunami nell'entroterra ma, secondo gli studi recenti di Raissa Ma-

L'evoluzione di uno tsunami avviene in tre stadi: generazione, propagazione e inondazione. Un disturbo del fondo marino, come il movimento lungo una faglia, provoca il dislocamento verso l'alto di un certo volume d'acqua. L'onda si propaga in acqua alta con una velocità paragonabile a quella di un aereo di linea; dato però che la sua lunghezza è circa 600 volte l'altezza, la pendenza è pressoché impercettibile. L'onda rallenta non appena entra in acque basse, e qualche volta invade la terraferma quasi come farebbe un'alta marea. Altre volte, fenomeni di rifrazione e di ravvicinamento delle creste d'onda concentrano l'energia dell'onda in una mostruosa muraglia d'acqua: l'energia dell'onda è compressa in un volume più piccolo via via che essa si propaga in acque sempre più basse e, dato che la cresta è costretta a rallentare, viene incalzata dalla cresta successiva. Questi fenomeni aumentano sia l'altezza dell'onda sia la velocità delle correnti.

Jennifer C. Christiansen

L'informazione salva vite

Okushiri, Giappone

12 luglio 1993
altezza massima delle onde: 31 metri
vittime: 239

Ardevano incendi qua e là sui lidi devastati di Aonae, un piccolo villaggio di pescatori sul promontorio meridionale dell'isola di Okushiri, appena colpiti dalla furia dello tsunami del 1993. Onde di altezza compresa tra cinque e 10 metri si erano abbattute sulla costa meno di cinque minuti dopo una scossa sismica di magnitudo 7,8 scatenatasi 15-30 chilometri al largo, nel Mare del Giappone. Le onde scavalcarono le barriere costruite in base all'esperienza dei precedenti disastri. Le formidabili correnti spazzarono via edifici, veicoli, battelli all'attracco e materiali pesanti contenuti nei magazzini, trasformandoli in arieti capaci di travolgere qualunque cosa si trovasse sul loro percorso. Le collisioni innescarono l'esplosione e l'incendio di serbatoi di gas liquido.

La perdita di vite umane in questo evento fu una grande tragedia, ma è chiaro come la diffusione di un allarme tempestivo, unitamente all'addestramento fornito alla comunità locale per fronteggiare emergenze di questo tipo, abbia ridotto in grande misura il numero dei decessi. Il servizio meteorologico giapponese diramò allarmi tempestivi e precisi, e molti residenti si salvarono correndo verso zone in rilievo immediatamente dopo la scossa principale, anche prima dell'allarme. Okushiri ha dimostrato con chiarezza che il danno da tsunami può essere ridotto. Questo evento è anche diventato il disastro da tsunami meglio documentato della storia. La valutazione in dettaglio dei danni alle reti di trasporto e di telecomunicazione, le interviste ai sopravvissuti e ai pubblici funzionari locali, le misurazioni dell'entità di inondazione e l'uso estensivo del rilevamento aereo hanno prodotto un *database* straordinariamente prezioso per approntare difese in situazioni analoghe.

Kyodo News Service

Gli incendi imperversano su quanto resta del villaggio di Aonae dopo la furia dello tsunami.

NOAA

Detriti di ogni dimensione giacciono sparsi sulle rive di Okushiri.

zova, del Politecnico di Nižnij Novgorod in Russia, e di Costas Synolakis, della University of Southern California, sia le predizioni teoriche, sia i rilevamenti sul campo indicano che l'inondazione costiera ha entità maggiore quando il cavo dell'onda incidente precede la cresta.

Pericolo di tsunami

Predire dove uno tsunami potrà colpire aiuta a salvare vite e beni solo se gli abitanti delle zone costiere sono in grado di riconoscere il pericolo e di reagire in modo appropriato. Oltre un quarto di tutti gli tsunami del Pacifico di cui si abbiano notizie affidabili dal 1895 in poi ha avuto origine in prossimità del Giappone. Ciò non sorprende, dal momento che il Giappone è pericolosamente situato presso i margini in collisione di ben quattro zolle continentali. Riconoscendo la minaccia incombente, i giapponesi hanno investito moltissimo nel corso degli anni per mitigare il rischio tsunami, allestendo programmi di informazione, approntando un efficiente sistema di primo allarme, piantumando foreste lungo le fasce costiere e realizzando altre opere di protezione.

Nella notte del 12 luglio 1993, tutto questo sforzo di preparazione subì un collaudo brutale. Un terremoto di magnitudo 7,8 nel Mare del Giappone generò uno tsunami che andò a colpire varie parti della piccola isola di Okushiri (*si veda la finestra in questa pagina*). Cinque minuti dopo la prima scossa il servizio meteorologico giapponese diramava l'allarme, per radio e televisione, dell'imminente arrivo di uno tsunami di prima grandezza. Ma ormai onde di altezza compresa tra 10 e 20 metri avevano investito la parte di linea di costa più vicina alla sorgente, uccidendo un gran numero di persone prima che avessero la possibilità di mettersi in salvo. Ad Aonae, un piccolo villaggio di pescatori sul promontorio meridionale dell'isola, molti dei 1600 abitanti si erano precipitati verso una zona in rilievo non appena avevano avvertito la scossa. Pochi minuti più tardi onde di tsunami di altezza compresa tra i cinque e i 10 metri devastavano centinaia di case. Oltre 200 persone perirono nel disastro, ma molte di più si salvarono grazie alla rapida risposta.

Circa il 15 per cento dei 150 tsunami avvenuti negli ultimi 100 anni in

Illustrazioni di Aries Gallindo e Laurie Grace

Michele G. Bullock NOAA Corps

La collocazione di rivelatori di tsunami in oceano aperto (*a sinistra*) e il drastico aggiornamento delle esistenti reti di monitoraggio sismico (*triangoli in blu sulla mappa*) sono tra i fattori prioritari nella strategia di diminuzione del rischio da tsunami adottata dagli Stati Uniti. I rivelatori in oceano aperto dipendono da sensori ad alta tecnologia collocati sul fondo marino. Quando uno di questi strumenti percepisce il passaggio dell'onda di tsunami sulla sua verticale, invia segnali acustici a una boa che galleggia in superficie, come quella della fotografia a destra. La boa, a sua volta, restituisce un segnale via satellite alle autorità responsabili dell'allertamento della popolazione costiera.

Giappone ha avuto effetti devastanti o letali. Questo bilancio è molto migliore rispetto a quello relativo a paesi che non hanno attuato programmi di informazione delle popolazioni a rischio: per esempio, oltre la metà dei 34 tsunami che hanno colpito l'Indonesia negli ultimi 100 anni è stata devastante o letale. Le interviste raccolte dopo lo tsunami dell'Isola di Flores, del 1992, che uccise oltre un migliaio di persone, indicavano come la maggior parte dei residenti delle zone costiere non avesse riconosciuto nel terremoto il campanello di allarme di un possibile tsunami e pertanto non si fosse precipitata nell'entroterra. Così pure, gli abitanti della costa di Papua Nuova Guinea erano tragicamente disinformati, e ciò ha fatto sì che il numero di decessi sia stato molto più alto di quanto non ci si potesse aspettare per uno tsunami di quell'entità. Un grande terremoto del 1907 aveva abbassato l'area che corrisponde attualmente alla laguna di Sissano, ma lo tsunami risultante non era stato abbastanza imponente per rimanere impresso nella memoria della comunità a distanza di tempo. Avvertendo i tremori del suolo, anzi, alcune persone erano addirittura scese sulla spiaggia per vedere che cosa stesse accadendo, siglando così la propria condanna.

I ricercatori hanno appreso molto dallo studio degli tsunami più recenti, ma anche episodi vecchi di secoli hanno ancora parecchio da dire. Lander e colleghi hanno descritto oltre 200 tsunami storici che hanno colpito gli Stati Uniti, dalle prime testimonianze scritte in Alaska e nei Caraibi (primi del Settecento) e da quelle nelle Hawaii e sulla West Coast (fine dello stesso secolo). Il danno totale viene stimato in mezzo miliardo di dollari e 470 vittime, principalmente in Alaska e nelle Hawaii. Un'immediata minaccia a questi due Stati e alla West Coast è costituita dalla zona di subduzione Alaska-Aleutine. Compresi nella storia di questa regione sono due disastri che hanno indotto all'istituzione dei due centri di allertamento per tsunami presenti negli Stati Uniti. La probabilità che un terremoto di magnitudo almeno 7,4 colpisca qualche punto di questa zona prima del 2008 è stimata all'84 per cento.

Un altro rischio di prima grandezza, non evidenziato dalla documentazione storica, è in agguato al largo della costa degli Stati di Washington, Oregon e della California settentrionale, nella zona di subduzione di Cascadia. Brian F. Atwater, dello US Geological Survey, ha identificato nell'immediato entroterra dello Stato di Washington depositi di sabbia e ghiaia che sarebbero stati messi in posto da tsunami innescati da terremoti. Eventi recenti confermano questa teoria. Lo tsunami del Nicaragua è stato rimarchevole per la quantità di sabbia trasportata nell'entroterra, e sono stati documentati depositi analoghi in siti di inondazione a Flores, Okushiri, Papua Nuova Guinea e altrove.

Almeno un tratto della zona di subduzione di Cascadia potrebbe essere vicino al termine di un ciclo sismico tale da culminare in un terremoto con tsunami distruttivo (si veda l'articolo *Grandi terremoti minacciano la West Coast* di Roy D. Hyndman in «Le Scienze» n. 330, febbraio 1996). Il rischio di terremoto catastrofico è stimato paragonabile a quello della California meridionale: circa il 35 per cento di probabilità che avvenga entro il 2045. Infine il terremoto di Cape Mendocino del 1992, con relativo tsunami, è stato un chiaro richiamo al fatto che la zona di subduzione di Cascadia è in grado di scatenare tsunami locali tali da abbattersi sulla costa in pochi minuti.

Tenersi all'erta negli Stati Uniti

Dopo lo tsunami di Cape Mendocino, la Federal Emergency Management Agency (FEMA) e la NOAA hanno elaborato uno studio di scenario per l'eventualità di terremoti nella California settentrionale e hanno prodotto mappe di inondazioni da tsunami per due città di quello Stato: Eureka e Crescent City. La risultante mappa «a tutto rischio» è stata la prima nel suo genere per gli Stati Uniti. Essa evidenzia aree particolarmente vulnerabili in quanto a inondazione da tsunami, intensità di scuotimento,

Non il primo, e neanche l'ultimo

Isole Aleutine orientali

1° aprile 1946
altezza massima delle onde: 35 metri
vittime: 165

Un numero insolitamente alto di tsunami ha colpito negli anni novanta le coste dell'Oceano Pacifico, ma onde distruttive hanno lasciato il segno anche in tempi un po' più lontani. Terremoti avvenuti lungo una zona di subduzione al largo delle Isole Aleutine (facenti parte dell'Alaska) hanno innescato il più disastroso tsunami della storia degli Stati Uniti. Il 1° aprile del 1946, un terremoto di magnitudo 7,8 generò uno tsunami tale da spazzare via il faro di Scotch Cap e uccidere cinque guardacoste. Lo stesso tsunami, cinque ore più tardi, attaccò di sorpresa gli abitanti di Hilo, nelle Hawaii. Qui onde cariche di detriti e alte fino a otto metri uccisero un gran numero di scolari poco prima che le lezioni iniziassero e spazzarono via un ospedale. In totale, le onde killer tolsero la vita a 165 persone, 159 delle quali nelle Hawaii, e causarono danni per oltre 26 milioni di dollari.

Gli Stati Uniti reagirono al disastro istituendo il Pacific Tsunami Warning Center alle Hawaii, nel 1948. Così pure, tre anni dopo lo tsunami dell'Alaska del 28 marzo 1964 (che fece un centinaio di vittime), fu stabilito l'Alaska Regional Tsunami Warning System (ora West Coast and Alaska Tsunami Warning Center). Oggi la consapevolezza del rischio costituito dalla zona sismica al largo della West Coast ha indotto gli Stati Uniti ad attuare azioni preventive contro gli tsunami. Ciò implica che gli Stati e il Governo federale realizzino un programma sistematico di mappatura delle zone inondabili, allestiscano una rete di rilevamento degli tsunami in alto mare e diano corso a campagne per istruire le popolazioni delle zone costiere a comportarsi in modo appropriato in caso di emergenza da tsunami.

Parchimetri abbattuti a Hilo, Hawaii.

Fotografie di Corbis

Il faro di Scotch Cap prima dello tsunami.

Il faro di Scotch Cap dopo lo tsunami.

liquefazione dei suoli e frane. Sono stati quindi presi in considerazione i possibili effetti di un grande terremoto con tsunami nella zona di subduzione di Cascadia. Circa 300 000 persone vivono o lavorano nella regione costiera interessata, e almeno altrettanti turisti la frequentano ogni anno. Le onde di uno tsunami locale potrebbero colpire le comunità entro pochi minuti da un grande terremoto, lasciando pochissimo tempo - o non lasciandone affatto - per diramare allarmi. Inoltre un disastro da tsunami potrebbe costare alla regione tra 1,25 e 6,25 miliardi di dollari, e questa è una stima prudente, considerato il disastro di Okushiri del 1993.

La determinazione del rischio dovuto alla zona di subduzione di Cascadia e i molti disastri da tsunami di questo decennio per i quali si dispone di buona documentazione hanno ispirato uno sforzo sistematico di ricerca per valutare il rischio tsunami per gli Stati Uniti. Nel 1997 il Congresso ha stanziato 2,3 milioni di dollari per avviare il cosiddetto National Tsunami Hazard Mitigation Program. Alaska, California, Hawaii, Oregon e Washington hanno formato un consorzio con la NOAA, la FEMA e lo USGS per affrontare il rischio di tsunami sia locali sia a sorgente remota. Il consorzio si concentra su tre attività interrelate: valutazione del rischio di aree costiere specifiche; miglioramento dei sistemi di rilevamento precoce degli tsunami e di determinazione della loro pericolosità; informazione delle comunità costiere perché adottino comportamenti appropriati.

Il rischio in aree costiere specifiche può essere determinato con mappe di inondazione come quelle approntate per Eureka e Crescent City, sfruttando modelli al calcolatore. Queste mappe costituiscono una guida di importanza critica per i pianificatori locali, cui è affidato il compito di identificare le vie di evacuazione, ma finora solo poche comunità se ne sono dotate.

Una rapida e affidabile conferma dell'esistenza di uno tsunami potenzialmente pericoloso è essenziale per chi ha la responsabilità di diramare allarmi. I mareografi moderni registrano anche l'altezza degli tsunami, e un miglioramento sostanziale della rete di rilevamento sismico fornirà presto resoconti più rapidi e completi sulla natura dei terremoti. Questi strumenti sono essenziali per il sistema di allertamento, ma i sismometri misurano i terremoti, non gli tsunami. E sebbene i mareografi diano un'indicazione sull'altezza degli tsunami presso la riva, non

possono misurare l'energia di quelli che si stanno propagando verso una linea di costa ancora distante. Di conseguenza, dagli anni cinquanta si è avuta una inaccettabile percentuale di falsi allarmi del 75 per cento. Questi incidenti sono costosi, minano la credibilità del sistema di allertamento e mettono i cittadini a rischio durante le operazioni di evacuazione.

La NOAA sta pertanto sviluppando una rete di sei stazioni di rilevamento, situate in pieno oceano, che potranno riferire in tempo reale il passaggio di uno tsunami. Questo progetto è contrassegnato con l'acronimo DART (Deep-Ocean Assessment and Reporting of Tsunamis). Il collaudo dei sistemi prototipo è ultimato e si prevede che la rete possa diventare operativa fra un paio d'anni.

La ragione di questo tipo di sistema di allarme è semplice. I sismometri disposti intorno al Pacifico possono localizzare quasi istantaneamente un grande terremoto in Alaska. Nell'istante successivo, complessi programmi per calcolatore possono predire in quanto tempo un eventuale tsunami innescato dal terremoto raggiungerebbe le Hawaii, anche se non vi fosse ancora alcuna prova dell'esistenza di un'onda di questo genere. Dopo qualche minuto, i mareografi disseminati sulle coste potrebbero rilevare lo tsunami. Ma il solo mezzo per essere certi se un'onda pericolosa sia diretta o meno verso una costa distante consiste nel collocare rivelatori sul percorso dell'onda stessa, e seguirne l'andamento in pieno oceano.

Concettualmente, l'idea di una rete di rilevamento in tempo reale è piuttosto semplice; in realtà, si devono affrontare formidabili sfide tecnologiche e logistiche. I sistemi DART dipendono da misuratori di pressione sul fondo marino che Hugh B. Milburn, Alex Nakamura, Eddie N. Bernard e il sottoscritto hanno perfezionato nell'ultimo decennio presso il Pacific Marine Environmental Laboratory. Quando si ha il transito della cresta di un'onda di tsunami, il misuratore di pressione rileva un incremento dato dal volume addizionale di acqua che lo sovrasta in quel momento. Anche se situato a 6000 metri di profondità, il sensibilissimo strumento è in grado di rilevare uno tsunami alto appena un centimetro. Le navi e le onde di tempesta non vengono rilevate, dato che la loro lunghezza è piccola e i cambiamenti di pressione da esse prodotti non si trasmettono fino al fondo dell'oceano. Abbiamo piazzato i primi strumenti sul fondo del Pacifico settentrionale nel 1986, e da allora li abbiamo utilizzati per registrare il passaggio di tsunami. Per avere accesso alle registrazioni, però, occorre recuperare gli strumenti.

Idealmente, quando il registratore sul fondo rileva uno tsunami, segnali acustici trasmettono le misurazioni in superficie a una boa galleggiante, la quale a sua volta, via satellite, ritrasmetterà l'informazione a una stazione a terra. Il sistema di boe galleggianti, la tecnologia satellitare e i registratori di pressione sono stati messi alla prova in numerose stazioni di oceano aperto, tra cui una schiera di 70 boe meteorologiche collocate lungo l'equatore per studiare El Niño, il fenomeno oceanografico che tanto ha fatto parlar (male) di sé per i suoi effetti sul clima mondiale. Il problema più grosso è consistito nel realizzare un affidabile sistema di trasmissione acustica. Nel corso degli ultimi tre anni, quattro sistemi DART in versione prototipo sono stati messi in opera, hanno funzionato per un certo tempo e quindi sono andati fuori uso. I miglioramenti per un sistema di seconda generazione hanno perfezionato le comunicazioni tra i registratori sul fondo e le boe galleggianti.

Nei prossimi due anni, il nostro laboratorio prevede di stabilire cinque stazioni nel Pacifico settentrionale, dalle Aleutine occidentali all'Oregon, e una sesta situata sull'equatore per intercettare gli tsunami generati al largo delle coste del Sud America. Un numero maggiore di boe ridurrebbe la possibilità che le onde di tsunami possano passare tra l'una e l'altra, eludendo il rilevamento, ma gli stanziamenti attuali limitano le possibilità. È qui che le simulazioni dettagliate al calcolatore diventano di importanza inestimabile. In combinazione con le misurazioni delle boe, esse forniranno previsioni più accurate per indirizzare le autorità quando queste disporranno solo di pochi minuti per decidere se diramare un allarme o meno.

Ma anche l'allarme più affidabile è inefficace se la reazione non è appropriata: l'informazione delle comunità è quindi l'aspetto più importante di ogni programma che miri a mitigare gli effetti degli tsunami. La coordinazione tra Stati è pure cruciale per la sicurezza pubblica, dal momento che i cittadini degli Stati Uniti sono assai mobili, e le procedure devono essere compatibili tra uno Stato e l'altro. Lungo molti tratti di costa di Stati diversi sono già stati collocati segnali di avvertimento standardizzati.

Chi si occupa di ricerca sugli tsunami e chi ha la responsabilità di gestire le situazioni di emergenza causate da questi fenomeni sa bene che l'evenienza futura di tsunami distruttivi è inevitabile e che la tecnologia da sola non è in grado di salvare vite. Gli abitanti delle coste devono essere in grado di riconoscere i segni premonitori di un possibile tsunami - come un forte e prolungato tremore del suolo - e correre immediatamente verso zone in rilievo. Le comunità costiere necessitano di mappe di inondazione che identifichino con molto anticipo quali aree siano particolarmente a rischio in questo senso e quali siano le vie di evacuazione praticabili. L'impresa che attualmente si cerca di realizzare negli Stati Uniti migliorerà sicuramente la predizione degli tsunami in una regione molto più vasta del Pacifico. Tutti questi sforzi sono più che mai necessari per evitare il ripetersi di tragedie come quelle che hanno colpito Papua Nuova Guinea, il Nicaragua e altre località.

FRANK I. GONZÁLEZ dirige i programmi di ricerca sugli tsunami del Pacific Marine Environmental Laboratory della NOAA, a Seattle. Si è laureato in oceanografia fisica all'Università delle Hawaii nel 1975; nel 1984 è stato insignito del NOAA Administrator's Award per i suoi lavori sulle onde oceaniche potenzialmente pericolose. Ha partecipato a spedizioni di ricerca e documentazione dopo i tre recenti e devastanti tsunami avvenuti in Nicaragua, Indonesia e Giappone.

LANDER JAMES F. e LOCKRIDGE PATRICIA A., *United States Tsunamis (Including United States Possessions): 1690–1988*, NOAA/National Geophysical Data Center, Publication 41–42, 1989.

GONZÁLEZ F. I. e BERNARD E. N., *The Cape Mendocino Tsunami* in «Earthquakes and Volcanoes», 23, n. 3, pp. 135–138 1992.

DUDLEY WALTER C. e LEE MIN, *Tsunami!* University of Hawaii Press, 1998.

Ulteriori informazioni sugli tsunami sono disponibili all'indirizzo Internet http://www.pmel.noaa/tsunami/

Pompei, il racconto dell'eruzione

Recenti ricerche nell'insula dei Casti amanti a Pompei hanno rivoluzionato teorie da tempo consolidate, consentendo di precisare le fasi del dramma che, nell'agosto del 79 d.C., segnò la fine della città vesuviana

di Cinzia Dal Maso, Aldo Marturano e Antonio Varone

Fotografie: cortesia Soprintendenza archeologica di Pompei

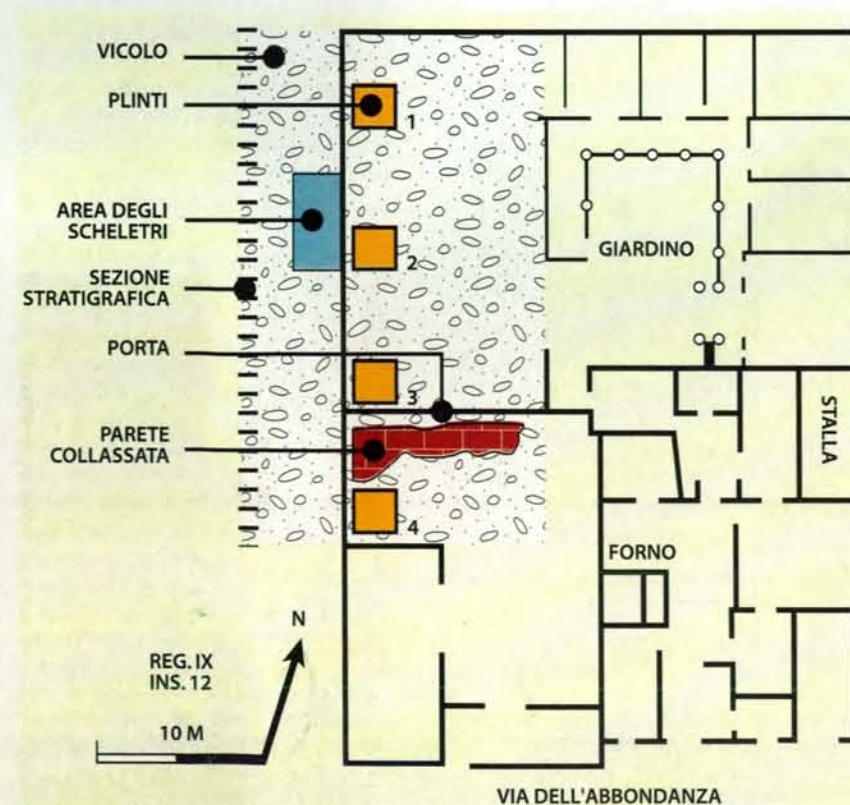
Lungo la centralissima via dell'Abbondanza, nell'insula 12 della regione IX, la Soprintendenza archeologica di Pompei conduce dal 1987 uno scavo con criteri innovativi. In quel sito il disseppellimento di un nuovo complesso edilizio sta infatti dando vita a un vero e proprio laboratorio di ricerca dove la costante collaborazione di esperti delle più diverse discipline - dal geologo all'ingegnere, all'esperto di botanica, di zoologia, di alimentazione - consente di analizzare in dettaglio ogni singolo rinvenimento per trarre da esso tutti i dati possibili. La figura dell'archeologo si è andata dunque sempre più delineando come il fulcro, il punto di riferimento e coordinamento del lavoro di tante professionalità diverse.

Con questo scavo si è inteso dimostrare come una ricerca archeologica condotta con criteri moderni possa offrire nuove e inedite prospettive alla conoscenza del mondo antico. La semplice ricerca di «oggetti» ha ceduto il passo a un più articolato studio dei «fenomeni», condotto attraverso una lettura attenta e sistematica del contesto. Si è così giunti, da un lato, a ricostruire esattamente la successione e le modalità delle varie fasi dell'eruzione del 24 agosto del 79 d.C. e gli effetti provocati da ciascuna fase; dall'altro, a raccogliere un'infinità di indicazioni utili a comprendere come vivessero i cittadini di Pompei negli anni che precedettero l'eruzione.

Tutto come quel giorno

Nello scavo dell'insula 12 - meglio conosciuta come insula dei Casti amanti da un affresco lì rinvenuto - si è cercato di lasciare tutti gli elementi in situ così come si sono presentati agli occhi dello scavatore, e nella esatta posizione di rinvenimento, in modo da avere un quadro preciso, e per molti versi decisamente impressionante, dell'impatto dell'eruzione vesuviana su esseri viventi e cose all'interno degli spazi sondati. Per esempio, con nuove tecniche ingegneristiche si è riusciti a conservare senza rimuoverli (agganciandoli in alto alla copertura del cantiere) anche gli elementi della costruzione che erano crollati o che, avendo perso l'originario supporto statico, si trovavano a «galleggiare» all'interno dei materiali piroclastici. Si è così salvato, esattamente come è stato rinvenuto, un pavimento del secondo piano della casa, adagiatosi sui materiali vulcanici che avevano riempito il piano inferiore. Sugli stessi materiali si era posata anche la parte superiore di un tramezzo dopo essersi distaccata dalla sua base a seguito di una scossa. Ora la si può vedere sospesa in aria, a tre metri dal suolo e a un metro dalla sua parte inferiore. Il fatto che questo tramezzo sia stato scalzato e spostato dalla sua originaria posizione assiale senza crollare è la prima, evidente prova archeologica di ulteriori scosse avvenute dopo la fase pliniana dell'eruzione, ossia dopo che i materiali piroclastici avevano già completamente invaso gli ambienti.

Testimonianze di lavori in corso

Ancora più interessante è la documentazione relativa ai movimenti tellurici ripetutisi a Pompei prima dell'eruzione del Vesuvio. Si sono potuti riconoscere e differenziare i danni - poi riparati - prodotti dal famoso terremoto del 5 febbraio del 62 d.C. da quelli causati verosimilmente da successive scosse, non ulteriormente precisabili nel tempo, fino a quelli prodotti da un terremoto di forte intensità, avvenuto appena pochi giorni prima della catastrofe dell'agosto 79. A permettere di datare quest'ultimo fenomeno sismico è la constatazione che ben quattro fosse settiche sulla via che delimita a est l'insula, pertinenti a proprietà diverse, erano al momento dell'eruzione tutte contemporanea-

Un moderno scavo multidisciplinare ha interessato un'insula (*piantina; l'area evidenziata è quella scavata dai vulcanologi*) presso via dell'Abbondanza a Pompei (*foto a sinistra*), e precisamente l'insula dei Casti amanti, così chiamata dal dipinto mostrato in alto a sinistra. Qui sopra, un locale con macine.

mente aperte e svuotate dal terreno che le aveva riempite, ora depositato lungo la strada. La causa più plausibile di tali danni sotterranei, che interessarono diversi manufatti, va probabilmente ricercata in una o più scosse sismiche, che fecero franare le pareti e finirono col riempire le fosse.

Il fatto poi che nelle case la vita continuasse e che anzi in una di esse, un panificio, fossero ricoverati in stalla sette equidi utilizzati per la molitura del grano, spinge a ritenere che tali danni si fossero verificati poco prima dell'eruzione e che a essi si stesse proprio in quel momento ponendo riparo. Ciò è di estrema importanza per la storia di Pompei, in quanto permette finalmente di affermare, sulla scorta di dati oggettivi, che i lavori in corso evidenziati costantemente lungo tutto l'arco degli scavi e in tutta la città non fossero rivolti alla riparazione dei danni del terremoto del 62 d.C., come comunemente accettato, ma di un altro evento analogo, avvenuto pochissimo tempo prima dell'eruzione e senz'altro prodromo di essa. In realtà il racconto dell'eruzione scritto da Plinio il Giovane contiene già un riferimento a questo evento: «*praecesserat per multos dies tremor terrae, minus formidolosus quia Campaniae solitus*» (Ep. VI 20,1). Le notizie sul terremoto del 62, però, hanno sempre fatto da velo agli studiosi nella spiegazione dei lavori in atto in tutta Pompei al momento dell'eruzione. In base alle nuove testimonianze archeologiche sarà dunque necessario non solo rivedere la scansione temporale della cosiddetta «ultima fase edilizia di Pompei», ma anche modificare alcuni convincimenti più generali relativi all'organizzazione sociale, basati sul presupposto che, ancora 17 anni dopo il sisma che l'aveva scossa, Pompei vivesse in uno stato di precarietà dovuto agli effetti di quel terremoto, con tubazioni fuori terra, lavori piccoli e grandi in corso ovunque, case e ville ormai disabitate con tesori di argenteria lasciati nascosti, ma pressoché abbandonati.

Il racconto della catastrofe

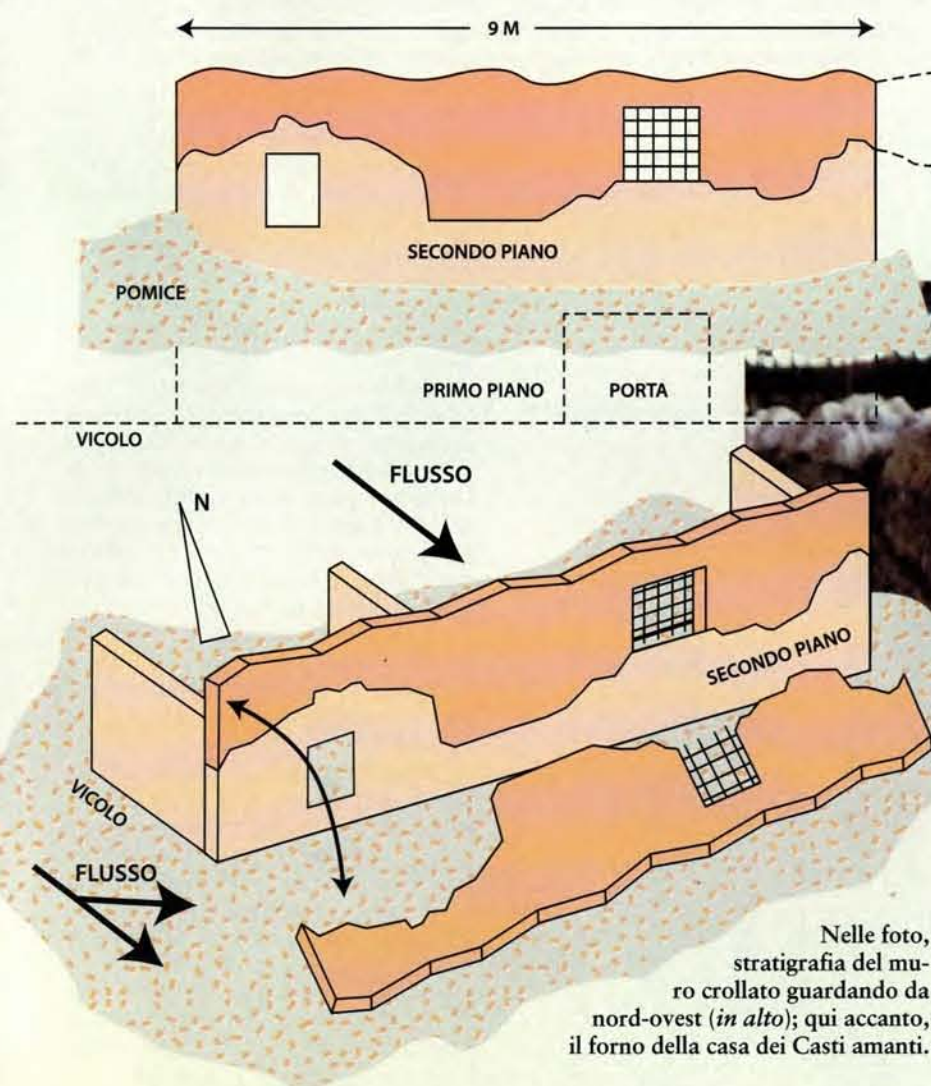
È stata proprio l'ultima campagna di scavo a fornire i dati più interessanti. I lavori si sono concentrati nella parte occidentale dell'insula e nel relativo vicolo. Il confronto continuo tra l'accurata analisi stratigrafica all'interno dei materiali eruttivi e una lettura attenta delle lettere in cui Plinio il Giovane racconta come lo zio Plinio il Vecchio sia caduto vittima dell'eruzione (Ep. VI 16 e VI 20) ha consentito di determinare con precisione la successione dei fenomeni vulcanici avvenuti tra il 24 e il 25 agosto del 79 d.C. e gli effetti che ciascuno di essi ebbe su uomini e cose. Percorrendo dunque a ritroso gli ultimi momenti di vita della città, si è giunti a mettere in discussione una cronologia degli eventi ritenuta ormai definitiva.

La sismicità della regione vesuviana durante il I secolo d.C. ha potuto essere ricostruita sia grazie alle abbondanti fonti storiche ed epigrafiche sia basandosi sui dati archeologici; questi ultimi hanno particolare importanza in quanto possono venire studiati con tecniche stratigrafiche. Nella foto in alto, scheletri di equidi ritrovati nella stalla dell'insula dei Casti amanti.

Una prima eruzione freatica (fase di apertura) ha luogo già nella mattinata del 24 agosto. Ne sono interessate direttamente la parte a est del vulcano, dove si accumulano alcuni centimetri di cenere chiara, e la zona costiera, dalla quale partono le richieste di aiuto che raggiungono Plinio il Vecchio, comandante della flotta di stanza a Miseno, poco dopo le 13 (Ep. VI 16,8). Pompei non viene toccata da questa prima fase, ma viene invece investita dalla successiva fase pliniana, che vi deposita pomici per uno spessore di circa 240 centimetri.

Le eruzioni pliniane sono eruzioni fortemente esplosive, capaci di emettere alcuni chilometri cubi di magma in poche ore. Il materiale lavico, a brandelli, fuoriesce dal cratere a una velocità di centinaia di metri al secondo e viene scagliato in aria, ancora incandescente, assieme a pezzi di roccia strappati all'edificio vulcanico. Questo miscuglio di cenere, gas e particelle solide forma una colonna al di sopra del cratere che raggiunge alcune decine di chilometri di altezza, per poi slargarsi e allungarsi nella parte sommitale e ricadere al suolo selezionandosi in grandezza in funzione della distanza. Così Plinio il Giovane (Ep. VI 16,5-6) descrive la nube che intorno alle 13 del 24 agosto del 79 d.C. si innalza in direzione del Vesuvio: un pino, con tronco che mette rami e un ombrello sommitale.

Il flusso di magma che fuoriesce dal cratere (alcune migliaia di metri cubi al secondo) è sostenuto, per ore, da nuovo materiale con caratteristiche chimico-fisiche simili. Se queste variano, l'autosostentamento non è più garantito e si ha il collasso della colonna, per cui il materiale eruttato precipita a valle lungo i fianchi del vulcano a grande velocità. Tali fenomeni vengono generalmente indicati come flussi piroclastici o nubi ardenti o, per identificare più precisamente diverse modalità di formazione e trasporto, come surge o lahar. Nell'eruzione del 79 la fase pliniana è caratterizzata, nel tempo, da un progressivo aumento della densità delle pomici (in stratigrafia si riconoscono due livelli, quello inferiore delle pomici bianche, più leggere, e quello superiore delle pomici grigie), dell'altezza della colonna eruttiva e della frequenza di parziali collassi della colonna con produzione di surge.

Le stime generalmente accettate parlano di una fase di *fall-out* della durata di circa 19 ore. Tale valutazione può essere tuttavia seriamente messa in dubbio da dati stratigrafici che, come vedremo, rivelano consistenti pause tra la fase pliniana e la successiva fase dei flussi, inglobabili in quella che definiremo «fase di transizione». L'individuazione di tale fase, oltre a rivelarsi di notevole importanza nella comprensione della dinamica eruttiva, impone di anticipare il termine della fase pliniana a un momento ben antecedente la mattina del 25 agosto. Inoltre una rilettura attenta

Nei disegni, ricostruzione del crollo di una facciata dell'insula dei Casti amanti. Solo la base del muro del secondo piano è rimasta sul posto, mentre la parte superiore è stata rinvenuta abbattuta verso sud; l'interpretazione cinematica dell'episodio consente di ricavare informazioni utili su caratteristiche, direzione di moto e velocità del flusso.

Nelle foto, stratigrafia del muro crollato guardando da nord-ovest (*in alto*); qui accanto, il forno della casa dei Casti amanti.

della prima lettera di Plinio consente di riconoscere più pause e di sincronizzare con precisione le tappe del viaggio di Plinio il Vecchio - salpato da Miseno per soccorrere le vittime - con i fenomeni eruttivi in corso.

Nel tardo pomeriggio le quadriremi di Plinio il Vecchio tentano lo sbarco sul litorale di Ercolano. Tuttavia il fondale è cambiato, e Plinio quasi non trova più la riva (Ep. VI 16,11). Questo perché, a nostro avviso, Ercolano è già invasa, forse già completamente sommersa, da poderosi flussi piroclastici che sono poi penetrati in mare per molti metri. Le navi si dirigono quindi verso Stabiae dove approdano al tramonto. A questo punto noi crediamo che la fase pliniana abbia termine. Solo un momento di relativa calma, infatti, può avere consentito a Plinio di sbarcare a Stabiae con facilità e di recarsi alla villa di Pomponiano, dove trascorrerà la notte. Plinio chiede di fare un bagno, poi cena, si affaccia sul terrazzo e tranquillizza i suoi ospiti. Le manifestazioni eruttive del vulcano si sono molto affievolite cosicché gli appaiono semplici fuochi: «i contadini nell'ansia della fuga avevano lasciato ardere nel deserto quei fuochi e i cascinali abbandonati». Dorme poi un sonno profondo (Ep. VI 16,13).

Plinio ci indica dunque chiaramente che la fase pliniana non può essere durata più di sei ore circa, cioè dalle 13 del 24 agosto fino al tramonto. (Ciò non è senza conseguenze per la valutazione della violenza dell'eruzione. Infatti, a parità di massa, il tasso medio dei prodotti emessi - cioè la loro quantità per unità di tempo - giunge ad aumentare quasi del 200 per cento rispetto a quanto stimato nel 1987 da S. Carey e H. Sigurdsson.) Nel frattempo, Pompei è invasa da una pioggia di cenere e lapilli, ma il pericolo dell'eruzione viene avvertito solo con l'inizio della fase pliniana, quando il panico pervade la città. Le pomici cadono a una frequenza crescente e la velocità d'impatto dei materiali litici supera i 150 chilometri all'ora. Tutti corrono ai ripari. In circa due ore le pomici bianche si accumulano per oltre un metro e la situazione continua a peggiorare. Nel corso del pomeriggio a Ercolano, ma anche a Oplonti e a Villa Regina a Boscoreale, alcuni surge cancellano ogni traccia di vita: ne sono testimonianza, nelle stratigrafie di quelle località, i livelli di cenere che tagliano a più altezze il deposito di pomici. Essi, naturalmente, sono temporalmente individuabili, anche se in modo relativo. Tra questi, di particolare importanza è il primo, quello vicino alla transizione tra le pomici bianche e le grigie, circa a un terzo dell'eruzione. Pompei non è ancora interessata dai surge, ma le dimensioni delle pomici aumentano e il fatto che esse diventino più scure tradisce un cambiamento nella loro composizione chimica. Aumentano anche i litici, in dimensione e numero, e il deposito sta per raggiungere i piani superiori delle case. Il sole è al tramonto. Di lì a poco la fase pliniana lascerà il posto a un'attività meno esplosiva con intensa produzione di cenere (la fase di transizione).

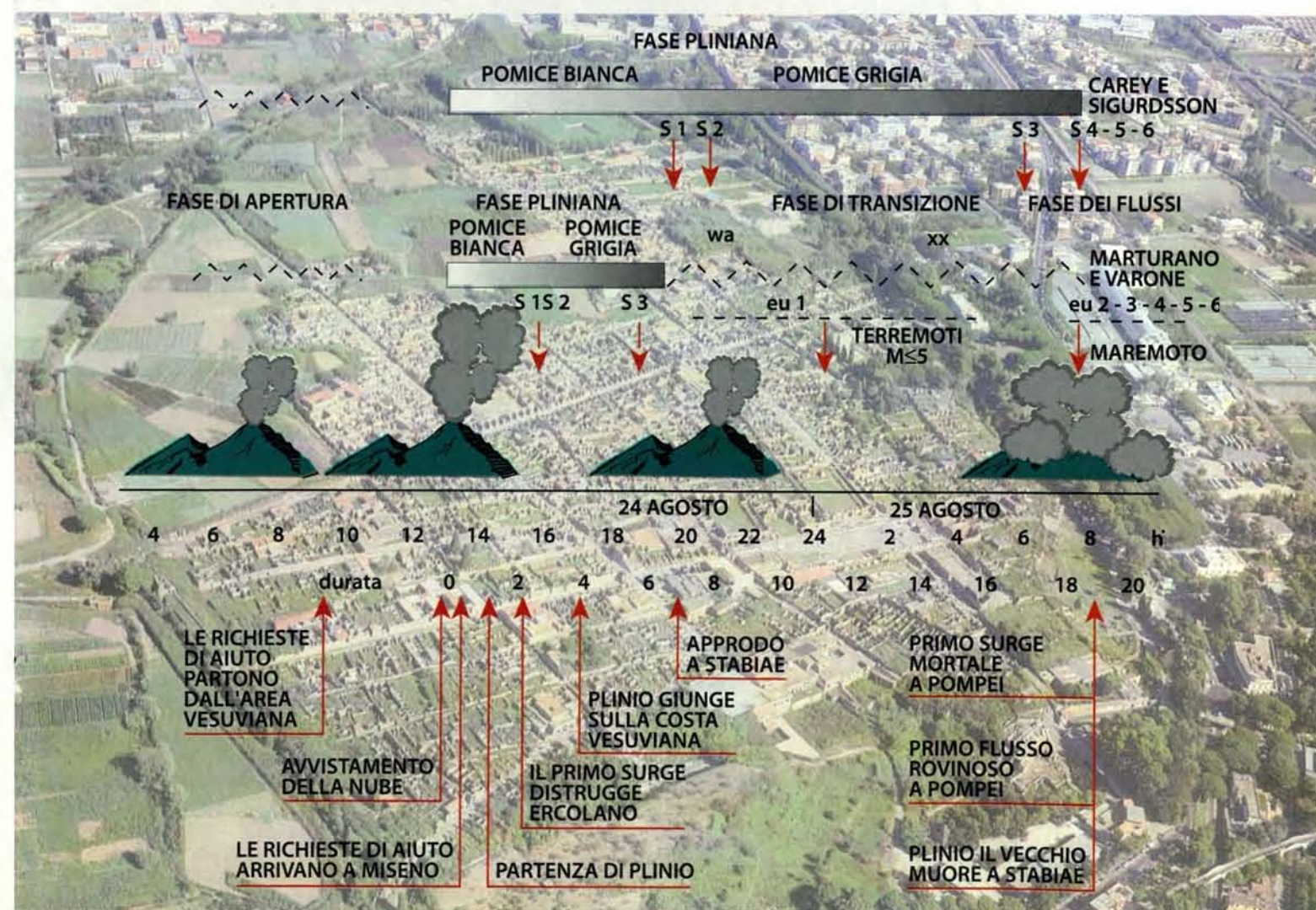
Qui sopra, uno degli scheletri trovati nel vicolo dell'insula dei Casti amanti. Sotto, la colonna stratigrafica rilevata nel corso dei recenti scavi, su cui si basa la nuova ricostruzione delle fasi eruttive.

I forti terremoti che nella notte tra il 24 e il 25 agosto sono nettamente avvertiti a Miseno e a Stabiae, come riferisce Plinio il Giovane (Ep. VI 16,15; VI 20,3), segnano fragorosamente l'avvento di questa nuova fase dell'eruzione. Essi avvengono a profondità ipocentrali limitate, intorno ai 5 chilometri, con magnitudo di poco inferiore a 5, e rappresentano la risposta dell'apparato vulcanico al forte squilibrio generato dall'intensa fase pliniana, seguito dall'arrivo di ingenti quantità d'acqua. Nelle vicinanze del vulcano si verificano frane e smottamenti. A Pompei, come abbiamo già visto, le parti superiori degli edifici crollano e si adagiano sulle pomici cadute in precedenza. Basterebbe la cesura rappresentata dai terremoti a dimostrare come la fase dei flussi che sta per svilupparsi non sia in connessione, come comunemente si crede, con il collasso della colonna magmatica, già esauritasi, ma con una nuova fase di vigorosa ripresa. La stratigrafia, però, fornisce la prova definitiva.

Tutti gli autori, pur collocando il fenomeno più in là nel tempo, sono concordi nell'assegnare all'interazione con la falda acquifera profonda un ruolo determinante nel cambiamento di stile eruttivo. L'ingresso nella nuova fase «idromagmatica» è segnalato, nella sequenza stratigrafica, dalla presenza di pisoliti, sferette formatesi per aggregazione di ceneri umide che si depositano per caduta. Durante tutta la fase pliniana dell'eruzione non si individuano in stratigrafia pause significative, tranne il passaggio da pomici bianche a grigie. Al contrario, nello strato di cenere che si insinua per alcuni centimetri nella parte più alta delle pomici grigie, T. Yokoyama e A. Marturano hanno individuato nel 1997 delle pisoliti che dimostrano come l'interazione con l'acquifero sia avvenuta dopo la fine della fase pliniana. A Pompei questo passaggio è netto e separa due stili eruttivi differenti: la fase pliniana e la fase dei flussi, in mezzo alle quali si interpone un'attività eruttiva ridotta e un'intensa attività sismica.

La fase dei flussi

È l'alba del 25 agosto. Sulla città si sta per abbattere la fase eruttiva più devastante registrata nell'area vesuviana in tempi storici. Lungo il vicolo, a occidente dell'insula dei Casti amanti, in direzione nord-sud, è stata messa a vista una sezione, lunga una trentina di metri e alta circa tre, che ha permesso di leggere accuratamente la stratigrafia di questa seconda fase dell'eruzione del 79 (*si veda l'illustrazione in basso nella pagina a fronte*). Si è individuato chiaramente, sopra le pomici e il sottile strato di cenere, un susseguirsi di fasi deposizionali, tipiche dei flussi piroclastici, relative a sei diverse fasi di attività eruttiva abbattutesi sulla città con angolazioni differenti e incontrando una morfologia cittadina che mutava via via che l'interazione dei flussi con i fabbricati ne modificava la fisionomia.

Il primo flusso lascia un deposito spesso circa 3 centimetri (eu1). Ha perso gran parte dell'energia lungo il percorso, e la sua temperatura è sopportabile. Poi c'è una stasi, in cui i prodotti emessi e quelli già depositati vengono rimobilizzati da forti venti.

Scala temporale dell'eruzione del 79 d.C. come è interpretata dagli autori. È riportata per riferimento la ricostruzione di Carey e Sigurdsson del 1987 (*in alto*). Sullo sfondo, un'immagine delle rovine di Pompei come appaiono oggi.

La cenere si infila dappertutto e si accumula ovunque, come dimostra, all'interno dell'abitazione, la presenza tra eu1 ed eu2 di un livello deposizionale di cenere grigia e grigio-scura rimobilizzata (xx). Pur essendoci infatti una chiara corrispondenza stratigrafica tra i livelli eu1-eu2-eu3a all'interno e all'esterno dell'abitazione, all'esterno il surge eu2 ha totalmente asportato questa prova stratigrafica. I pompeiani approfittano di questa stasi per abbandonare i precari rifugi che li avevano protetti fino ad allora.

Ormai però non c'è più scampo. Il secondo flusso (eu2) attraversa la città a forte velocità, trascinando con sé pezzi di intonaco e frammenti di tegole. La cenere calda brucia e intasa le vie respiratorie. A questo punto l'ecatombe è pressoché totale. Nel vicolo sono stati rinvenuti gli scheletri di due delle molte vittime di questo flusso. Entrambi sono in parte immersi nello strato di cinerite corrispondente a eu2, mentre è evidente che le parti sporgenti sono state colpite con inusitata violenza dal flusso successivo, il più impetuoso. È una valanga di detriti composta da parti dell'edificio vulcanico, brandelli di nuovo magma inglobati in una matrice cineritica, tegole, tronchi d'albero e quant'altro incontrato per via. La valanga scavalca le mura della città e copre l'abitato. La forza dell'impatto è immensa. Intere facciate sono piegate e i tetti divelti; il materiale raccolto, mattoni, tegole, pali, è incanalato, come in un torrente in piena, lungo i percorsi delimitati dai muri rimasti in piedi perché paralleli alla direzione del flusso. Così il primo cadavere viene trascinato via per molti metri, subendo mutilazioni gravissime. Il secondo, invece, steso su un fianco e in senso trasversale all'andamento dei flussi, resta in parte sepolto in eu2, ma tutta la parte sinistra non immersa viene troncata di netto, probabilmente da tegole e materiali litici che il flusso porta con sé.

Nella foto in alto, giardino centrale della casa padronale nell'insula dei Casti amanti. Qui è stata trovata la splendida statua-fontana di putto con delfino.

Altri tre scheletri sono stati ritrovati in una cameretta quadrata di 2,5 per 2,5 metri, all'interno dell'edificio. Avevano bloccato la porta verso l'esterno e otturato la piccola finestra in alto che dava sul vicolo, così da impedire l'ingresso delle pomici che avevano raggiunto il piano superiore. La scarsa comunicazione con l'esterno ha probabilmente salvaguardato il piccolo vano e i suoi abitanti anche dal flusso eu2. Forse anche alcuni animali, rimasti bloccati nella stalla, erano fino ad allora riusciti a scampare allo stesso modo, grazie cioè alla porta che dà sulla strada lasciata chiusa e alla presenza solo di una piccola apertura in alto. Nulla può però resistere alla forza distruttiva del terzo flusso piroclastico: divelti i tetti rimasti, il materiale irrompe dall'alto seppellendo corpi e oggetti.

Il muro caduto

C'è un luogo nell'insula dove la capacità di trasporto di quest'ultimo flusso trova la sua dimostrazione più spettacolare. La facciata che dà su uno spazio aperto a sud dell'insula, perpendicolare al vicolo, è stata sinora scavata fino a poco più dell'architrave della porta di accesso al piano inferiore. Solo la parte basale del muro del secondo piano è però rimasta sul posto. Una buona parte del pezzo mancante si trova abbattuta verso sud, completamente immersa nei flussi dell'unità eu3. L'interpretazione cinematica dell'accaduto ha consentito di ricavare informazioni utili anche sulle caratteristiche del flusso, sul suo moto e sulla sua velocità.

La stratigrafia al di sotto del muro non è costante. Se infatti risulta uniforme fino al flusso eu2, negli strati eu3a ed eu3b si riscontra un notevole ispessimento verso ovest, dalla parte del vicolo. Sul muro abbattuto sono riconoscibili ancora le corrispondenze con la parte rimasta in situ. In particolare, sono identificabili una finestra, con la grata e l'impronta dell'armatura in legno, ancora perfettamente in asse con la muratura che la conteneva, e il suo corrispondente alloggiamento originario. Il muro si è abbattuto di colpo, spinto da una forza che ha agito contemporaneamente per tutta la sua lunghezza. La parabola di caduta, però, è stata interrotta in tempi e altezze diverse perché intanto, sotto il muro che cadeva, il deposito si andava modificando proprio per l'arrivo della parte basale del flusso (strati eu3 a-b) che, girato l'angolo della casa, andava riempiendo l'ambiente a sud del muro. La parte più a est del muro, l'ultima raggiunta dal flusso, tocca per prima i depositi sottostanti, più alti, dopo circa 0,4-0,5 secondi. Pertanto il flusso che si infila al di sotto, per percorrere nello stesso tempo circa 9 metri, deve avere viaggiato a una velocità di 65-80 chilometri all'ora.

Dopo il rovinoso flusso eu3, un silenzio apocalittico cala sulla città, rotto solo dai boati del vulcano. I sussulti dei terremoti assestano i depositi accumulatisi che si vanno ricoprendo di uno strato umido ricco di pisoliti. Una calma che precede almeno altre tre manifestazioni dello stesso tipo registrate regolarmente nella successione stratigrafica della parete dei Casti amanti (eu4-6). Esse si abbattono sulla città con minore violenza, e su un substrato molto più omogeneo, livellato dalle manifestazioni precedenti. A Pompei il destino della città e dei suoi abitanti si era già compiuto.

La casa dei Casti amanti

Chi erano i Casti amanti da cui l'insula in questione prende nome, quasi a rievocare l'immagine di una coppia stretta in un abbraccio che la catastrofe avrebbe suggellato per l'eternità? Nulla di tutto questo. Si tratta solo di un affresco con due amanti che si scambiano un bacio, assai casto se confrontato con altre ben più licenziose pitture pompeiane. L'affresco fa parte di un ciclo raffigurante scene di banchetto che decora la sala da pranzo del panificio-abitazione, l'unica sinora completamente riportata alla luce delle due case in corso di scavo. Oltre alle raffinate pitture murali, non sono mancati, nello scavo, rinvenimenti spettacolari come la splendida statua-fontana in marmo che raffigura un bambino accanto a un delfino, o il ricco corredo da toeletta per signora. Ma è stata ancora una volta la lettura attenta del contesto di scavo a fornire dati innovativi anche per la ricostruzione della vita quotidiana.

La casa era un panificio «industriale», a giudicare dalle dimensioni delle quattro macine, dell'impastatrice e del forno. E la loro disposizione nel laboratorio rivela un'intelligente organizzazione del lavoro a catena di montaggio. Che la mole di lavoro fosse grande è dimostrato anche dal numero di animali (sei asini e un mulo) rinvenuti nelle stalle del panificio. L'analisi morfologica ha permesso di escludere una loro consanguineità: erano dunque tutti asini acquistati dal proprietario del panificio per assolvere a scopi funzionali (serrati turni di lavoro o distribuzione del pane nel contado). Inoltre, lo studio sul foraggio carbonizzato, in prevalenza avena e favino, rinvenuto nel deposito prossimo alle stalle, ha permesso di stabilire che i campi erano già all'epoca sottoposti alla rotazione delle colture.

La ricca casa a nord del panificio ruota tutta attorno a un elegante giardino. L'analisi dei pollini e dei fori delle radici rinvenuti nelle sue aiuole sapientemente delineate e bordate d'incannucciata, ha permesso di stabilire con precisione le specie di piante che vi allignavano e la composizione del *parterre*. Il salone principale di tale casa, in cui si stavano ridipingendo le decorazioni parietali, rimaste interrotte a seguito dell'eruzione, ha dato ampie esemplificazioni delle tecniche pittoriche in uso e dei materiali adoperati, tutti rinvenuti abbandonati sul posto, permettendo inoltre di chiarire efficacemente come avvenisse la suddivisione del lavoro nell'ambito di una stessa équipe di pittori.

Lavori in corso, muri sospesi, stratigrafie di materiali vulcanici lasciate a vista: tutto nella casa è stato mantenuto in modo da fornire una fotografia esatta di come il fluire della vita venne arrestato repentinamente dall'eruzione. Quando la casa sarà aperta al pubblico, finalmente anche i visitatori potranno vivere l'emozione di ricostruire, istante dopo istante, la tragica fine di Pompei.

ANTONIO VARONE è archeologo direttore presso la Soprintendenza archeologica di Pompei e dal 1987 dirige i lavori di scavo dell'insula IX,12. Autore di numerosi lavori scientifici, tra cui si ricordano i recenti *Erotica Pompeiana. Iscrizioni d'amore sui muri di Pompei*, Roma 1994 e *Pompéi*, Parigi 1995, sta ora curando l'edizione sistematica delle iscrizioni parietali inedite delle città vesuviane in vista di un nuovo fascicolo di aggiornamento del volume IV del *Corpus Inscriptionum Latinarum*.

ALDO MARTURANO è ricercatore geofisico presso l'Osservatorio vesuviano. Ha studiato gli effetti prodotti dai maggiori terremoti che hanno colpito la penisola italiana ed è impegnato nella ridefinizione di tutti i grandi eventi sismici dell'Italia meridionale degli ultimi 2000 anni. In particolare, si occupa degli eventi vesuviani, sui quali ha recentemente pubblicato uno studio relativo all'eruzione del 1631 e un catalogo delle eruzioni in epoca medievale.

CINZIA DAL MASO, giornalista scientifico *free lance*, si occupa in particolare di archeologia e di storia del Mediterraneo nell'antichità.

SIGURDSSON H., CAREY S., CORNELL W. e PESCATORE T., *The Eruption of Vesuvius in A.D. 79*, in «National Geographic Research», 1, pp. 332-387, 1985.

VARONE A., *Scavi recenti a Pompei lungo via dell'Abbondanza (Reg. IX, ins. 12, 6-7)* in *Ercolano 1738-1988. 250 anni di ricerca archeologica* a cura di L. Franchi dell'Orto, pp. 617-640, Roma, 1992.

VARONE A., *New Finds in Pompeii. The Excavation of Two Buildings in via dell'Abbondanza,* in «Apollo», pp. 8-12, luglio 1993.

VARONE A., *Più terremoti a Pompei? I nuovi dati degli scavi di via dell'Abbondanza*, in «Archäologie und Seismologie», pp. 29-35, 1995.

YOKOYAMA T. e MARTURANO A., *Volcanic Products of Vesuvius Eruption in A. D. 79 at Pompeii, Italy, with Special Reference to the Effects on Human Life and Ancient City*, in «Opuscula Pompeiana», VII, pp. 1-32, 1997.

MARTURANO A. e RINALDIS V., *The Seismicity before 79 A.D. Vesuvius Eruption* in *Il sistema uomo-ambiente tra passato e presente*, a cura di C. A. Livadie e F. Ortolani, Centro universitario europeo per i beni culturali, territorio storico e ambiente, 1, pp. 237-245, 1998.

VARONE A. e MARTURANO A., *The A.D. 79 Eruption: Ongoing Seismic Activity and Effects of the Eruption in Pompeii*, in «Acts of the International Association of Volcanology and Chemistry of the Earth's Interior », General Assembly, Mexico 1997 (in corso di stampa).

VARONE A. e MARTURANO A., *L'eruzione vesuviana del 24 agosto del 79 d.C. attraverso le lettere di Plinio il Giovane e le nuove evidenze archeologiche*, in «Rivista di Studi Pompeiani», VIII, 1997-8 (in corso di stampa).

Il progetto Cape Roberts in Antartide

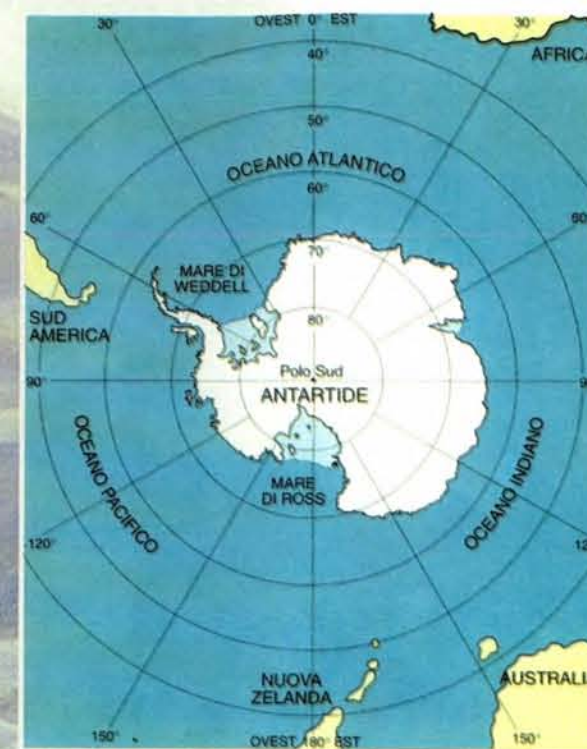
Si propone di ricostruire l'evoluzione climatica dell'Antartide prima e dopo la formazione della calotta di ghiaccio e di studiare i meccanismi di apertura del Mare di Ross

di Maria Bianca Cita Sironi

Benché l'Antartide sia stata avvistata dai navigatori olandesi che nel 1615 doppiarono il Capo Horn quando ancora l'Australia non compariva su alcun documento cartografico, e benché la prima circumnavigazione sia stata effettuata dal leggendario capitano Cook alla fine del Settecento, l'esplorazione vera e propria del continente iniziò molto più tardi a causa delle condizioni meteorologiche, climatiche e ambientali proibitive.

Fra i geologi che contribuirono in modo fondamentale allo sviluppo delle conoscenze scientifiche sull'Antartide ricordiamo i nomi di Wilson, Taylor, Priestley e Tilley, appartenenti alle spedizioni pionieristiche di Robert Falcon Scott e di Henry Ernest Shackleton, all'inizio del XX secolo.

Esplorare un continente dove non cresce un filo d'erba, dove non ci sono corsi d'acqua, dove per sei mesi all'anno non c'è luce solare, dove la temperatura è costantemente sotto zero e i venti provenienti dal plateau ghiacciato soffiano fino a 300 chilometri all'ora, dove tutto quanto è necessario per vivere e muoversi deve essere portato da altri continenti è stata davvero un'impresa epica prima dell'avvento del motore a scoppio e del trasporto aereo.

Malgrado le difficoltà, le tappe fondamentali della storia geologica dell'Antartide hanno potuto essere ricostruite, seppure con larghi margini di incertezza, in base agli studi compiuti sulle rocce e sui fossili raccolti sul posto.

L'Antartide non è il più piccolo continente del nostro pianeta (è infatti di un terzo più grande dell'Australia), ma è certamente il più alto e anche il più freddo e ventoso. È ricoperto di ghiacci perenni che occupano oltre il 95 per cento della sua superficie. La calotta di ghiaccio ha uno spessore fino a 3500 metri e la sua base è vicina al livello del mare. Dalla calotta glaciale emergono poche creste rocciose e alcuni vulcani. In queste due pagine, una veduta panoramica di Cape Roberts.

Negli anni settanta, anche grazie alle perforazioni oceaniche nell'ambito del Deep Sea Drilling Project (DSDP) è stato possibile definire meglio l'evoluzione geodinamica del pianeta e gli spostamenti relativi delle zolle litosferiche. L'ultimo continente a staccarsi dall'Antartide in seguito al frazionamento del Gondwana fu l'Australia, e ciò avvenne nel Cretaceo superiore, circa 85 milioni di anni fa. Ancora più recente però è il distacco finale e completo dell'estremità dell'America Meridionale (Terra del Fuoco) dalla Penisola Antartica in seguito all'apertura del Canale di Drake. Questo evento orogenico dell'Oligocene ebbe enormi conseguenze su tutti gli oceani, in quanto determinò l'inizio della circolazione delle correnti e dei venti circumantartici (i navigatori chiamano «cinquanta urlanti» quella zona del pianeta, per la forza dei venti che imperversano intorno al cinquantesimo parallelo). Tutto ciò portò a un drastico abbassamento di temperatura in tutti gli oceani, accompagnato da un incremento dei gradienti di temperatura in direzione nord-sud e da una incentivazione delle correnti oceaniche profonde, con grandiose erosioni lungo i margini continentali. Il deterioramento climatico fu la probabile causa dell'avanzamento della calotta di ghiaccio che ricopre il continente e che, a sua volta, contribuì a un ulteriore raffreddamento del clima.

Nascita del progetto

In Antartide i ghiacci ricoprono più del 95 per cento del territorio, nascondendo gli affioramenti dei terreni più recenti. Il rinvenimento di massi erratici sul Tavolato di Ross ha consentito di ricostruire approssimativamente la successione stratigrafica dell'Era cenozoica, una ricostruzione a cui hanno contribuito i pochissimi pozzi effettuati a scopo di ricerca. Se infatti in Antartide è difficile fare qualsiasi cosa, particolarmente difficile è realizzare pozzi con una certa penetrazione nel terreno per mancanza di affioramenti, di strade e quant'altro. Le Dry Valleys, che si affacciano sul Mare di Ross, sono la più ampia area non glacializzata dell'Antartide: si tratta di tre valli (Taylor, Victoria e Wright) caratterizzate da un paesaggio lunare dovuto al clima secco e alla scarsità di fenomeni erosivi, in assenza di acqua. Qui gli scienziati statunitensi negli anni settanta effettuarono alcune perforazioni raggiungendo profondità di 300 metri: le attrezzature di perforazione immagazzinate sulla costa vennero successivamente utilizzate da ricercatori neozelandesi che, innovando le tecniche di perforazione, riuscirono nel 1986 a raggiungere, con il pozzo Ciros-1, la profondità di 702 metri e a recuperare ben il 98 per cento del materiale. L'innovazione consisteva nel fatto che la perforazione, anziché partire da uno strato di ghiaccio spesso alcune centinaia di metri (*ice shelf*), partiva dal pack stagionale (*fast ice*). Quest'ultimo tipo di ghiaccio, spesso circa due metri, si forma durante l'inverno australe (da giugno a settembre), ha un'estensione stabile all'inizio della primavera (ottobre-novembre), arretra e si frantuma nell'estate. Un pozzo sul pack stagionale presenta indubbiamente problemi di carattere tecnico, dal momento che il carico dei materiali grava parecchio sul sottile strato di ghiaccio, ma offre il vantaggio di essere più stabile rispetto a pozzi costruiti sul ghiaccio perenne, che è molto più mobile.

Nella mappa è rappresentato il settore sudoccidentale del Mare di Ross dove sono situati il campo base di Cape Roberts, i pozzi CRP-1 e CRP-2 e gli altri siti di perforazione. Nell'angolo in basso a destra sono indicate la base statunitense di McMurdo e la base neozelandese di Scott. Le linee tratteggiate rappresentano l'andamento del pack stagionale. La tavola in basso riassume la cronologia dell'Antartide.

	CENOZOICO
circa 30 Ma (milioni di anni fa)	completo isolamento dell'Antartide e sviluppo della Corrente circumpolare per formazione del Canale di Drake tra Sud America e Penisola Antartica
< 50 Ma	vulcanismo alcalino connesso con la formazione del Mare di Ross (McMurdo Volcanic Province nel McMurdo Sound)
circa 65 Ma	inizio del sollevamento della Catena Transantartica e dell'apertura del Mare di Ross
	MESOZOICO
circa 85 Ma	separazione dell'Australia dall'Antartide
< 100 Ma	Orogenesi andina (Penisola Antartica)
circa 120 Ma	separazione dell'India dal blocco Antartide + Australia + Sud America
circa 140 Ma	separazione dell'Africa dal blocco Antartide + India + Australia + Sud America
circa 180-160 Ma	voluminosi espandimenti di lave basaltiche del Ferrar Supergroup
circa 200 Ma	inizio della frammentazione del supercontinente di Gondwana
circa 350-180 Ma	deposizione del Beacon Supergroup iniziata nel Paleozoico, sequenza sedimentaria di ambiente continentale, fluvio-lacustre, e con resti fossili di *Lystrosaurus* e di *Glossopteris*
	PALEOZOICO
circa 550-480 Ma	amalgamazione del supercontinente di Gondwana, per collisione tra un blocco orientale (Antartide + Australia + India) e un blocco occidentale (Africa + America del Sud) e chiusura dell'Oceano del Mozambico Orogenesi di Ross (Catena Transantartica) e coevi eventi orogenici nell'Antartide orientale
	PROTEROZOICO
circa 0,75 Ga (miliardi di anni fa)	inizio della frammentazione del supercontinente di Rodinia (comprendente oltre all'Antartide orientale, tutti i continenti dell'emisfero sud attuale e Laurentia - Nord America + Groenlandia -) per distacco del Laurentia, progressiva chiusura dell'Oceano del Mozambico (tra Africa e Antartide orientale) e apertura degli Oceani Japetus e paleo-Pacifico
2,0-0,57 Ga	formazione di nuova crosta continentale (fasce orogeniche proterozoiche), sviluppo del supercontinente di Rodinia e parziale riattivazione dei nuclei archeani
2,5-2,4 Ga	principale evento di metamorfismo e deformazione in facies granulitica nei nuclei archeani
	ARCHEOZOICO
3,93 Ga	formazione delle rocce più antiche sinora riconosciute (ortogneiss) e metamorfismo in facies granulitica

da A.M. Goodwin, R.J. Tingey, R. Casnedi e B. Lombardo, E. Stump, Franco Talarico (modificata)

Foto di Maria Bianca Cita Sironi

Foto di Maria Bianca Cita Sironi

Il neozelandese Peter Barrett della Victoria University di Wellington è ideatore e coordinatore del progetto Cape Roberts; appare a sinistra nella foto qui a fianco, eseguita nelle Dry Valleys, la più ampia area non glacializzata dell'Antartide. Nella montagna che appare sullo sfondo si può scorgere un affioramento di dolerite di Ferrar. In alto, uno dei rari bacini d'acqua delle Dry Valleys: il Lago Vanda, situato nella Wright Valley. Nel disegno viene evidenziato l'andamento degli strati sottostanti il pack stagionale, con i siti scelti per la perforazione di una serie di pozzi lungo un transetto est-ovest.

L'ottimo recupero ottenuto dal pozzo Ciros-1 contrasta con quelli molto incompleti realizzati dalle navi da perforazione *Glomar Challenger* nel Mare di Ross e nel Mare di Weddell e *JOIDES Resolution* intorno alla Penisola Antartica. Queste perforazioni oceaniche lungo i margini antartici dell'Oceano Meridionale sono importantissime, ma i sedimenti di ambiente glaciale che qui si prelevano hanno granulometria, consistenza e densità molto variabili; inoltre le condizioni meteo-marine, molto spesso cattive, con conseguente movimento della nave rispetto al fondo, non permettono mai un buon recupero.

Nel frattempo, ricerche geofisiche in mare con rilievo di profili sismici a riflessione, effettuate nel Mare di Ross da scienziati americani, italiani e neozelandesi, avevano messo in evidenza una successione monoclinale di strati immersi verso est, ossia verso la parte distale del Victoria Land Basin. Nacque così l'idea di perforare una serie di pozzi (CRP-1, CRP-2, CRP-3, dalle iniziali di Cape Roberts Project) partendo dal pack stagionale, che avrebbero raggiunto strati sempre più profondi deposti prima e durante la glaciazione antartica. I principali obiettivi scientifici erano (e sono) ricostruire il paleoclima del continente e interpretare l'evoluzione geologica del rift del Mare di Ross, una struttura disgiuntiva che si sviluppa ai piedi della Catena Transantartica e spacca idealmente in due parti il continente: l'East Antarctic, molto più grande, e il West Antarctic, assai più ridotto.

Un inizio difficile

Ideatore e fautore del progetto Cape Roberts fu Peter Barrett della Victoria University di Wellington (Nuova Zelanda), il quale si rese immediatamente conto della necessità di creare un consorzio internazionale. A questo partecipano partner di maggioran-

Schema dell'apparecchiatura per la perforazione sul pack stagionale usata nel progetto Cape Roberts. Tra ottobre e novembre il ghiaccio è spesso circa un metro e mezzo, ma è sufficiente a sopportare le 55 tonnellate di macchinari. Dopo la crosta di ghiaccio vi sono circa 200 metri d'acqua, al di sotto dei quali inizia l'estrazione delle carote dal pozzo. Le fotografie a destra mostrano i container che ospitano tecnici e ricercatori e un dettaglio dei macchinari in azione.

za (Nuova Zelanda, Stati Uniti d'America e Italia) e partner di minoranza (Germania, Inghilterra e Australia). La gestazione dell'impresa durò un paio d'anni (1993-95), compresi il progetto e l'esecuzione dell'impianto di perforazione, l'acquisto delle attrezzature e il trasporto di tutto questo materiale al campo base di Cape Roberts, ai piedi della Catena Transantartica, vicino allo sbocco in mare di uno dei grandi ghiacciai che scendono dalla calotta, il ghiacciaio McKay.

Il trasporto venne realizzato con la nave *Italica* in due riprese: parte nel 1995 e parte nel 1996. Le condizioni del ghiaccio marino nel 1996 però furono tali da sconsigliare l'inizio delle perforazioni: non si era infatti raggiunto lo spessore limite di 1,80 metri in settembre, ossia al momento di iniziare il montaggio del campo-base e di installare le attrezzature di perforazione. Nel 1997 le condizioni del ghiaccio non erano ottimali, ma raggiungevano il valore-limite, per cui si decise di partire: infatti difficilmente il progetto avrebbe resistito a un altro rinvio mantenendo in efficienza le attrezzature, senza disperdere le risorse finanziarie e la numerosa équipe scientifica internazionale.

Iniziate finalmente le operazioni secondo la complessa logistica prevista dal progetto e raggiunti i 147 metri di profondità sotto il fondo marino nel giro di una settimana, una grande tempesta nel Mare di Ross, con onde alte diversi metri, causò un improvviso, rapidissimo arretramento del fronte di ghiaccio e movimenti verticali del ghiaccio stesso molto superiori al limite di tolleranza previsto. Il pozzo dovette essere evacuato immediatamente, utilizzando motoslitte anfibie, in quanto il maltempo sconsigliava l'impiego degli elicotteri. Passata la tempesta, una ricognizione dall'alto rivelò che la distanza che separava il pozzo dal fronte di ghiaccio si era ridotta in una notte da oltre 4 chilometri a meno di uno. Fu giocoforza smontare tutte le attrezzature, trasportarle al campo-base e riporle per la successiva stagione, sperando in un futuro migliore.

Nonostante la fine prematura, il pozzo CRP-1 è stato un ottimo test e ha dimostrato la validità dell'organizzazione logistica dell'impresa. Anche dal punto di vista scientifico si sono ottenuti risultati significativi, con l'importante scoperta di sedimenti carbonatici del Quaternario di cui non si sospettava l'esistenza.

Foto di Maria Bianca Cita Sironi

Foto di Maria Bianca Cita Sironi

Foto di Fulvia S. Aghib

Foto di Fulvia S. Aghib

Foto di Fulvia S. Aghib

Il campo-base di Cape Roberts (*fotografia in alto*) è costituito da container appoggiati sul ghiaccio e ospita una trentina di tecnici e ricercatori. Qui vengono analizzate preliminarmente le carote trasportate con l'elicottero dal pozzo CRP-2, distante circa 15 chilometri. La fotografia qui sopra mostra un'ampia panoramica del sito dove sorge la base statunitense di McMurdo, ai piedi del vulcano Observation Hill e a pochi chilometri dalla base neozelandese (Scott Base). Entrambe sono basi permanenti e gli alloggi dei partecipanti al CRP sono suddivisi fra la Scott Base, che ospita neozelandesi, australiani, tedeschi e inglesi, e McMurdo, dove vivono statunitensi e italiani. I laboratori però sono tutti a McMurdo, nel nuovissimo ed efficientissimo Crary Lab, frutto di una donazione.

Aspetti tecnici della perforazione

La perforazione viene realizzata con un'apparecchiatura a carotaggio continuo, analoga a quelle utilizzate nell'industria mineraria, a cui però sono stati aggiunti due galleggianti rigidi sotto il ghiaccio, in modo da creare al di sotto della torre una spinta negativa. Il fango di circolazione contiene un gran numero di additivi, che ne rendono l'impiego adatto alle basse temperature e che variano a seconda delle formazioni geologiche incontrate. Una telecamera in prossimità delle aste di perforazione permette di osservare direttamente il fondo.

In questo terreno le tubazioni affondano con grande difficoltà, data la natura estremamente variabile dei sedimenti superficiali, costituiti da grossi ciottoli immersi in una matrice incoerente. Il carotiere viene calato nel pozzo all'interno delle aste di perforazione: all'inizio il diametro interno netto è di 61 millimetri; poi, a circa 200 metri di profondità, si riduce a 45 millimetri.

Analisi sul campo

Le carote estratte hanno in genere una lunghezza di 4 metri, o minore se si temono perdite del fango di circolazione o risalite di gas. I tecnici addetti alla perforazione si alternano in due turni di 12 ore, dalle 8 alle 20, non es-

I disegni ricostruiscono le modalità di deposizione dei tipi litologici identificati nelle perforazioni CRP. Durante le fasi di avanzata glaciale (*schema in alto*), si depositano progressivamente, dalla terraferma verso il largo, arenarie e siltiti laminate (2), seguite da ciottoli rilasciati dal ghiacciaio galleggiante (diamictiti, 1), da arenarie non stratificate e mal selezionate (4), da siltiti grossolane (5) e da siltiti fini (6). Durante le fasi di ritiro dei ghiacci (*in basso*), che corrispondono a un innalzamento del livello del mare, non vi è più lingua glaciale galleggiante, e perciò le diamictiti scarseggiano, mentre si depositano arenarie stratificate ben selezionate (3). La macrofauna è costituita essenzialmente da pectinidi (P) e da serpulidi (S). La fotografia che fa da sfondo ai disegni mostra il Ghiacciaio McKay.

Foto di Fulvia S. Aghib

sendoci praticamente differenza fra il giorno e la notte. Il trasporto del materiale al campo-base di Cape Roberts viene realizzato quotidianamente in 15 minuti di elicottero. Le carote vengono sezionate in spezzoni lunghi 1 metro e sono immediatamente sottoposte a una serie di analisi molto sofisticate: ogni 2 centimetri si fanno misure della suscettività magnetica, della densità e della porosità.

In un secondo momento viene effettuata una scansione fotografica della superficie esterna di tutta la carota, se il sedimento è sufficientemente consolidato, allo scopo di determinare l'esistenza e l'orientazione di fratture. Le carote sono provvisoriamente orientate in modo convenzionale, in attesa dei risultati del *logging* del pozzo, effettuato a perforazione ultimata. Lo spazio destinato a questi importanti laboratori è limitatissimo, in container, ma il lavoro è svolto in modo estremamente efficiente. Fatte queste operazioni, gli spezzoni di carota vengono sezionati per il lungo, puliti, fotografati e imballati; poi una metà di essi viene trasportata a McMurdo, sull'Isola di Ross. Questa base, che appartiene agli Stati Uniti, è la più importante base antartica permanente e può ospitare fino a 1000 persone. L'altra metà delle carote è invece trasportata - sempre in elicottero - al campo base di Cape Roberts dove, in container posati sul ghiaccio, vivono 32-35 persone. Quattro sedimentologi analizzano a turno le carote, centimetro per centimetro, interpretandone facies e ambiente deposizionale e creando con l'aiuto di calcolatori i primi *core log* che serviranno di base a tutte le elaborazioni successive.

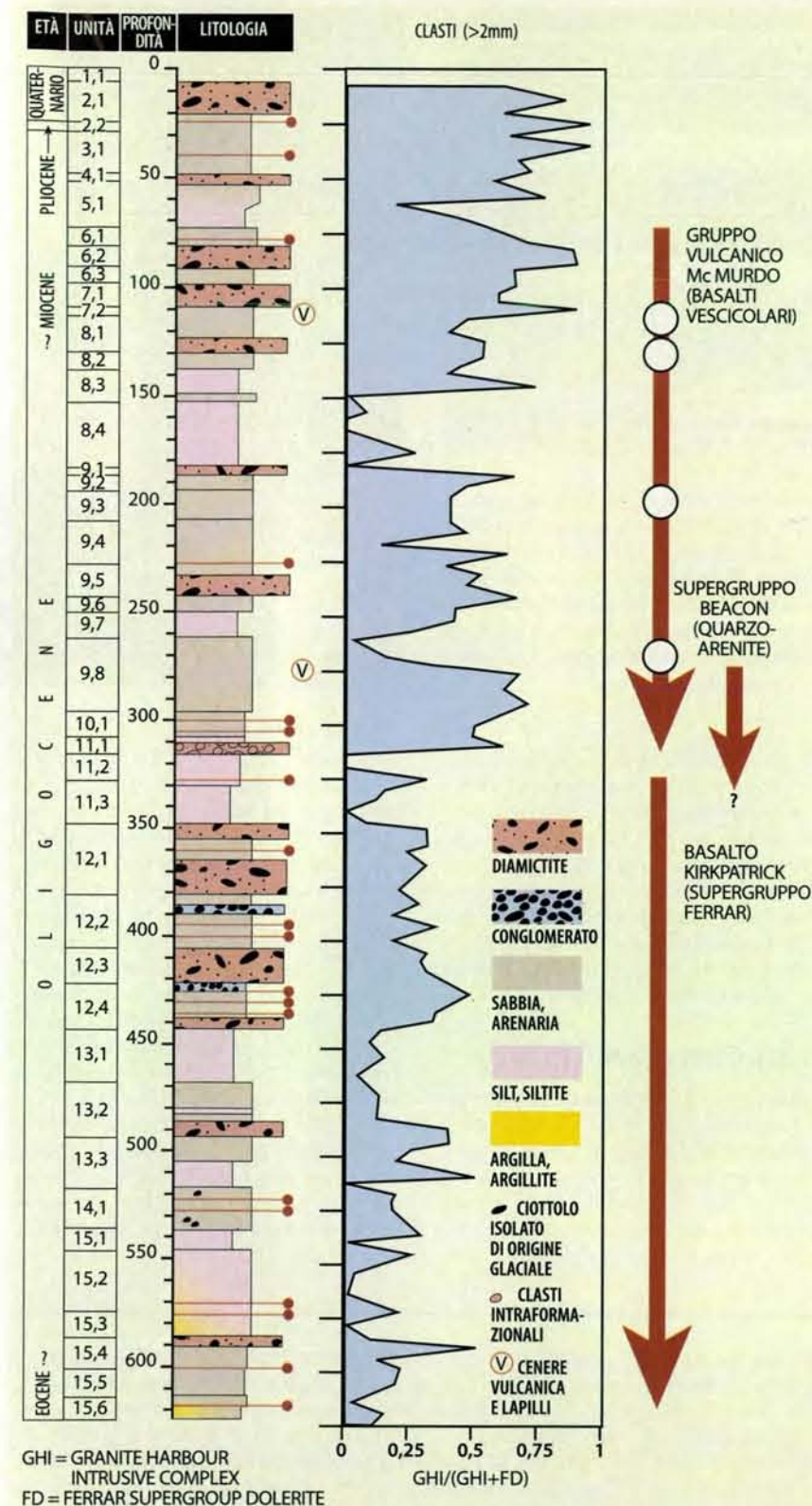
Al campo base risiede anche il capo-progetto Peter Barrett, che coordina e sovraintende tutta l'attività. Qui si effettuano anche i primi studi al microscopio ottico per identificare minerali e altri componenti caratteristici.

La maggior parte degli scienziati (geofisici, geochimici, petrologi, sedimentologi e una grande varietà di micropaleontologi) è invece alloggiata a McMurdo. I principali laboratori della stazione sono quelli di palinologia, micropaleontologia, petrografia, paleomagnetismo, sedimentologia e geochimica; l'attrezzatura è fornita dai vari paesi coinvolti nel progetto.

Difficoltà operative

Il progetto è decollato nel 1998. Le condizioni del ghiaccio erano soddisfacenti, con uno spessore di due metri e una notevole rigidità che si mantenne fino all'ultimo, nonostante un certo movimento orizzontale (circa cinque metri alla fine delle operazioni).

L'inizio non è stato facile per vari inconvenienti, compresa la presenza di grossi clasti immersi in una matrice incoerente. I primi 50 metri hanno dovuto essere perforati due volte, perdendo diversi giorni di preziosissimo tempo. Un'altra difficoltà incontrata tre o quattro volte fu la perdita di circolazione causata dall'incontro di sabbie sciolte, non cementate, che assorbivano il fango. In questi casi si dovette interrompere la perforazione e cementare il fondo del pozzo, aspettare che il cemento facesse presa e riperforare il tappo di cemento. Ogni volta si sono persi un paio di giorni.

Le cose cominciarono ad andare decisamente meglio quando, raggiunti i 200 metri di profondità, venne effettuato con ottimi risultati il *logging* del pozzo e si passò a un diametro inferiore (45 anziché 61 millimetri). La presenza di strati permeabili fu riscontrata anche a maggiore profondità, e in corrispondenza delle sabbie sciolte si riscontrarono variazioni di salinità. Tutti i sedimenti incontrati fino a fondo pozzo (a 624 metri) si sono depositati in mare, sulla piattaforma continentale, sotto l'influenza diretta o indiretta dei ghiacciai, che trasportavano i detriti rocciosi. Si tratta di argilliti, siltiti e arenarie di colore prevalentemente grigio scuro, con livelli molto vistosi di conglomerati (diamictiti) contenenti ciottoli di rocce del basamento. Gli strati sono organizzati in sequenze deposizionali - in totale ne

Colonna stratigrafica cumulativa del pozzo CRP-2. Le profondità sono in metri a partire dal fondo del mare. Sono indicate le unità litologiche distinte e le varie sottounità. Nella colonna litologica le parti a destra sono le più grossolane. I puntini rossi indicano sottili livelli di diamictiti. Nella colonna dei clasti si evidenzia la variazione della composizione dei medesimi in funzione della profondità. Nella colonna a destra sono indicate le comparse (*frecce*) dei tipi litologici più caratteristici che costituiscono la Catena Transantartica.

sono state individuate 25 - che iniziano con una superficie di erosione.

La successione non è continua, ma contiene numerose lacune, la cui durata non è facile da calcolare per la mancanza di fossili-guida caratteristici e calibrati alla stratigrafia paleomagnetica. Nonostante la presenza comune di macrofossili (lamellibranchi, gasteropodi, pteropodi, vermi, ostracodi) e di microfossili quali foraminiferi, dinoflagellate, pollini, diatomee, determinati sul posto da specialisti internazionali, non è stato possibile finora stabilire una precisa biocronologia.

Primi risultati scientifici

La seconda stagione di perforazione, durata 30 giorni e condotta a 15 chilometri al largo di Cape Roberts, partendo dal pack spesso due metri, su una colonna d'acqua di 179 metri, ha consentito di raggiungere la profondità di 624 metri sotto il fondo marino, con un recupero di materiale del 95 per cento.

I risultati scientifici raggiunti saranno pubblicati sulla rivista scientifica internazionale «Terra Antartica», edita dall'Università di Siena. In quest'articolo ci limitiamo a dare alcuni dei risultati preliminari più significativi.

Come mostra la figura qui a fianco, sono stati identificati vari cicli di sedimentazione, collegati al particolare ambiente di deposizione, ma interrotti da numerose lacune non sempre riferibili a eventi particolari. Una delle eccezioni è rappresentata da uno strato di lapilli spesso oltre un metro, rinvenuto nella metà superiore del pozzo a 111 metri di profondità, che documenta una violentissima esplosione subaerea databile con metodi radiometrici a 22,1 milioni di anni fa.

A diversi livelli, in particolare tra i 307 e i 320 metri, si sono trovati intervalli fortemente dislocati, con microfaglie e brecce costituite da frammenti dei livelli sottostanti. Essi possono essere interpretati come effetto della pressione esercitata dal ghiacciaio in avanzamento sul fondo ricoperto da sedimenti molli, inconsolidati, oppure come risposta a una fase di sollevamento della Catena Transantartica. Il sito CRP-2 ha fornito altre informazioni sulle varie tappe del sollevamento e dello smantellamento di questa catena. La figura costruita dai petrografi del progetto dimostra chiaramente che negli strati più antichi raggiunti dal pozzo (Oligocene inferiore) i clasti grossolani derivano dalle stesse vulcaniti giurassiche che affiorano sulla sommità dei monti, mentre negli

Foto di Marco Taviani

Foto di Fulvia S. Aghib

Le carote sono tagliate longitudinalmente, etichettate e fotografate direttamente al pozzo di estrazione. Esse vengono poi trasportate in elicottero a Cape Roberts dove vengono descritte visualmente e interpretate dai sedimentologi. (In queste fotografie si vedono alcune carote già etichettate e inscatolate; in una è chiaramente visibile la diamictite, un conglomerato di ciottoli del basamento.) La descrizione più completa e il prelievo dei campioni per studi specialistici vengono effettuati più tardi, negli ampi laboratori del Crary Lab a McMurdo. Nella fotografia a destra, due ricercatori, Franco Talarico e Chris Fielding, al lavoro nel Crary Lab.

strati successivi compaiono le arenarie quarzose di Beacon, seguite dalle rocce del basamento metamorfico. Tutto ciò dimostra il progressivo smantellamento della Catena Transantartica: l'erosione ha intaccato terreni più antichi in tempi più recenti.

Come si è già accennato, restano molti punti da chiarire: si osservano nei campioni di sedimenti fratture beanti accanto ad altre cementate, sabbie inconsolidate accanto ad arenarie molto compatte, noduli calcarei in arenarie silicoclastiche. Per quanto riguarda l'andamento della loro diagenesi si è potuto stabilire che essa non dipende solo dalla profondità e quindi dal carico litostatico. Analogamente a quanto si è osservato altrove in Antartide, la perforazione ha dimostrato che gli orizzonti riflettenti individuati nei profili sismici non corrispondono a cambiamenti litologici importanti e non hanno neppure un significato cronostratigrafico. Sono in corso studi sulle microstrutture e sulla composizione isotopica dei cementi per chiarire questi e altri punti oscuri, evidenziando l'eventuale influenza esercitata dai ghiacciai sulla diagenesi.

Prospettive per il futuro

Il progetto Cape Roberts ha ottenuto un notevole successo riconosciuto a livello internazionale. Il campo base è stato visitato da 70 ricercatori provenienti da tutte le parti del mondo e da 30 personalità politiche: ministri, senatori, amministratori pubblici.

A metà novembre 1998, quando la trivellazione del pozzo era ancora in corso, si sono riuniti in Antartide l'International Steering Committee (ISC), che guida scientificamente il progetto, e l'Organization Management Committee (OMG), che cura gli aspetti economico-amministrativi della spedizione. Unanimemente i Comitati hanno deciso che si sarebbero impegnati nella ricerca dei finanziamenti necessari a completare gli obiettivi scientifici qualora il pozzo avesse raggiunto la profondità di almeno 400 metri.

Essendo stato ampiamente superato quell'obiettivo, si stanno ora facendo i piani operativi per organizzare la terza e ultima campagna di perforazione, che sarà condotta nella prossima estate australe.

MARIA BIANCA CITA SIRONI, professore emerito all'Università di Milano e accademica dei Lincei, è stata chiamata dal Programma Nazionale di Ricerca in Antartide a rappresentare l'Italia nell'International Steering Committee del progetto Cape Roberts per la sua esperienza nel programma Ocean Drilling. È esperta in stratigrafia del Cenozoico e in geologia marina.

Gli italiani coinvolti nel progetto del 1998 sono: per il magnetismo dei campioni, Leo Sagnotti e Fabio Florindo, dell'Istituto nazionale di geofisica di Roma; per gli studi petrografici e stratigrafici, Pietro Armienti dell'Università di Pisa e Franco Talarico dell'Università di Siena; i paleontologi Marco Taviani dell'Istituto di geologia marina di Bologna e Giuliana Villa dell'Università di Parma; i sedimentologi Michele Claps dell'Università di Ancona e Fulvia Aghib dell'Università di Milano.

BARRETT P. J. (a cura), *Antarctic Cenozoic History from the CIROS-1 Drillhole, McMurdo Sound, Antarctica* in «New Zealand Department Scientific & Industrial Research Bulletin», 245, 1989.

BARTEK L. R. e altri, *Seismic Stratigraphy in McMurdo Sound, Antarctica: Implications for Glacially Induced Early Cenozoic Eustatic Change* in «Marine Geology», 130, pp. 79-98, 1996.

BARRETT P. J. e CITA M. B. (a cura), *CIROS-1 Drilling Core. New Studies on Micropaleontology, Mineralogy, Geochemistry and Sedimentology* in «Terra Antartica», 4/2, pp. 71-160, 1997.

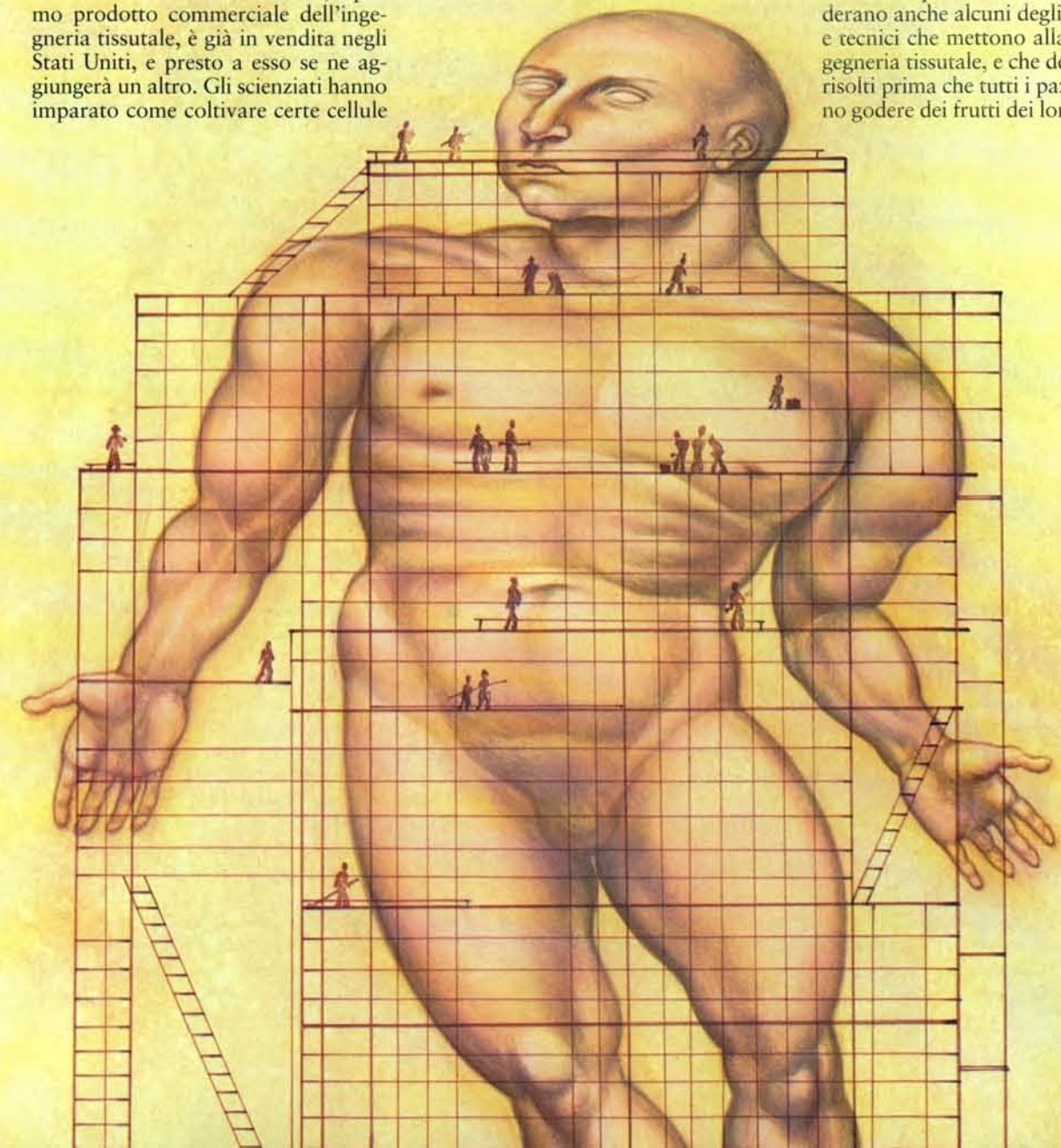
BARRETT P. J., FIELDING C. e WISE S. W. (a cura), *Initial Report on CRP-1, Cape Roberts Project, Antarctica* in «Terra Antartica», 5/1, pp. 1-187, 1998.

Le promesse della INGEGNERIA DEI TESSUTI

Immaginiamo il giorno in cui i pazienti con insufficienza epatica verranno curati mediante trapianto di neo-organi creati con cellule di fegato e fibre plastiche; in cui coloro che soffrono di diabete insulino-dipendente potranno fare a meno delle frequenti iniezioni di insulina perché avranno a disposizione un pancreas sostitutivo semi-sintetico; in cui le macchine per la dialisi renale diverranno obsolete perché tutti coloro che sono affetti da danno renale verranno dotati di reni nuovi, prodotti a partire dalle loro stesse cellule. Sembra un film di fantascienza?

Non per gli scienziati che lavorano nell'ingegneria dei tessuti, un ambito scientifico nato appena una decina di anni fa. Un modello di cute sintetica, il primo prodotto commerciale dell'ingegneria tissutale, è già in vendita negli Stati Uniti, e presto a esso se ne aggiungerà un altro. Gli scienziati hanno imparato come coltivare certe cellule umane - le cosiddette cellule staminali embrionali - che potrebbero un giorno consentire di costruire organi su misura, a seconda delle necessità. Sottili tubicini contenenti cellule in grado di secernere sostanze analgesiche sono stati impiantati nella colonna vertebrale di pazienti con dolore cronico. Una cartilagine ingegnerizzata è in fase di studio clinico e si ritiene che possa entrare in commercio nei prossimi cinque anni.

Negli articoli che seguono, alcuni dei più importanti specialisti del settore dell'ingegneria tissutale presentano i recenti successi della loro attività di ricerca, e delineano i contorni di un futuro in cui non si dovrà più morire per mancanza di «pezzi di ricambio». Considerano anche alcuni degli aspetti etici e tecnici che mettono alla prova l'ingegneria tissutale, e che devono essere risolti prima che tutti i pazienti possano godere dei frutti dei loro sforzi.

Anita Kunz

Coltivare nuovi organi

Sono stati compiuti i primi passi verso la creazione di organi semisintetici che potranno essere utilizzati come parti sostitutive nel corpo umano

di David J. Mooney e Antonios G. Mikos

Ogni giorno, migliaia delle persone di tutte le età che vengono ricoverate a causa del malfunzionamento di un organo vitale sono destinate a morire a causa della scarsità di organi trapiantabili. Un esempio forse dei più drammatici è quello dei trapianti di cuore: secondo l'American Heart Association, negli Stati Uniti, solo 2300 dei 40 000 pazienti che nel 1997 avevano bisogno di un cuore nuovo lo hanno ottenuto. Sono altrettanto scarsi organi salvavita come fegato e reni, così come la cute, per le vittime di ustioni e coloro che presentano ferite che non sono in grado di rimarginarsi. Talvolta è più semplice riparare un'automobile rotta che non il conducente, perché la macchina può essere ricostruita usando pezzi di ricambio: un lusso di cui gli esseri umani non dispongono.

Vi è però una nuova e promettente strategia per rivoluzionare il trattamento di quei pazienti che hanno bisogno di nuove strutture organiche: la creazione di organi o tessuti sintetici, conosciuti come neo-organi. Un ipotetico scenario potrebbe prevedere l'inoculazione o l'inserimento di una data molecola - per esempio un fattore di crescita - all'interno di una ferita o di un organo che ha bisogno di essere rigenerato. Queste molecole stimolano le cellule del paziente a migrare nel sito della ferita, a trasformarsi nella specie cellulare appropriata e a rigenerare il tessuto. In un secondo scenario, più ambizioso, il paziente riceve un trapianto di cellule - le proprie o quelle di un donatore - che sono state precedentemente prelevate e incorporate in una matrice tridimensionale di polimeri biodegradabili, come quelle usate per le suture chirurgiche che si dissolvono nei tessuti. L'intero aggregato di cellule e matrice viene impiantato nel sito della ferita, dove le cellule si riproducono, si riorganizzano e formano un nuovo tessuto. Contemporaneamente, i polimeri artificiali si dissolvono, lasciando nell'organismo solo un prodotto finale naturale: un neo-organo. La creazione di neo-organi rende possibile la ricostruzione di organi e tessuti applicando le conoscenze di base acquisite nella biologia durante gli ultimi decenni, proprio come i progressi nella scienza dei materiali permettono di progettare strutture architettoniche completamente nuove.

Gli appassionati di fantascienza hanno una certa familiarità con il concetto di ingegneria tissutale: molti programmi televisivi e film hanno messo in scena la creazione di organi o di interi individui (o alieni) cresciuti in provetta o in un potente terreno di coltura a partire da poche cellule isolate. L'ingegneria dei tessuti non è ancora in grado di competere con queste rappresentazioni fantastiche, ma un poco di futuro è già arrivato. La creazione di tessuti a uso medico è già una realtà, anche se limitata: le sue applicazioni comprendono pelle, cartilagine, ossa, legamenti e tendini prodotti artificialmente e fanno pensare che persino l'idea di organi interi preconfezionati non sia troppo stravagante.

In effetti ci sono prove del fatto che sia possibile, almeno in linea teorica, ingegnerizzare organi grandi e complessi come il fegato, i reni, la mammella, la vescica e l'intestino, tutti formati da molti tipi diversi di cellule. La prova più palese si trova nel ventre di ogni madre, dove un piccolo gruppo di cellule indifferenziate trova il modo di svilupparsi in un individuo complesso, con molteplici organi e tessuti dalle proprietà e dalle funzioni ampiamente differenziate. Evitare ostacoli imprevisti e capire i dettagli del processo per cui un fegato diventa un fegato, o un polmone un polmone, consentirà un giorno ai ricercatori di riprodurre questo processo.

Un pizzico di proteina

Le cellule si comportano in maniera prevedibile quando vengono esposte all'azione di particolari fattori biochimici. La tecnica più semplice per far crescere un tessuto nuovo comporta l'esposizione di una ferita o di un organo danneggiato a fattori che fungono da promotori della rigenerazione cicatriziale. Questo metodo si basa su due osservazioni chiave, relative a ossa e a vasi sanguigni.

Nel 1965 Marshall R. Urist dell'Università della California a Los Angeles ha dimostrato che, se a un animale viene impiantato osso polverizzato, nel sito dell'impianto si forma ben presto nuovo tessuto osseo. Quest'osservazione ha permesso di isolare le proteine specifiche (le proteine morfogeniche dell'osso, o BMP) responsabili di una simile attività, e di determinare la sequenza di DNA dei geni responsabili. In seguito, alcune società di ingegneria genetica hanno incominciato a produrre grandi quantità di BMP umane ricombinanti: i geni che codificano per le BMP sono stati inseriti in una linea cellulare di mammifero, che ha poi prodotto le proteine.

Sono in corso numerose sperimentazioni cliniche volte a verificare la capacità di questi promotori della crescita ossea di rigenerare tessuto osseo. Le applicazioni attualmente allo studio comprendono la cicatrizzazione di fratture ossee gravi provocate da incidenti e la stimolazione della rigenerazione di tessuto periodontale malato.

La Creative BioMolecules di Hopkinton (Massachusetts) ha recentemente concluso saggi clinici che dimostrano come la BMP-7 sia in effetti d'aiuto nella guarigione di gravi fratture ossee. La sperimentazione ha coinvolto 122 pazienti con fratture alle ossa degli arti inferiori, in cui i margini ossei non erano riusciti a riunirsi dopo ben 9 mesi. I pazienti in cui la cicatrizzazione è stata stimolata con BMP-7 hanno avuto lo stesso risultato positivo di quelli che invece hanno subìto il trapianto chirurgico di tessuto osseo prelevato da un'altra regione del loro organismo.

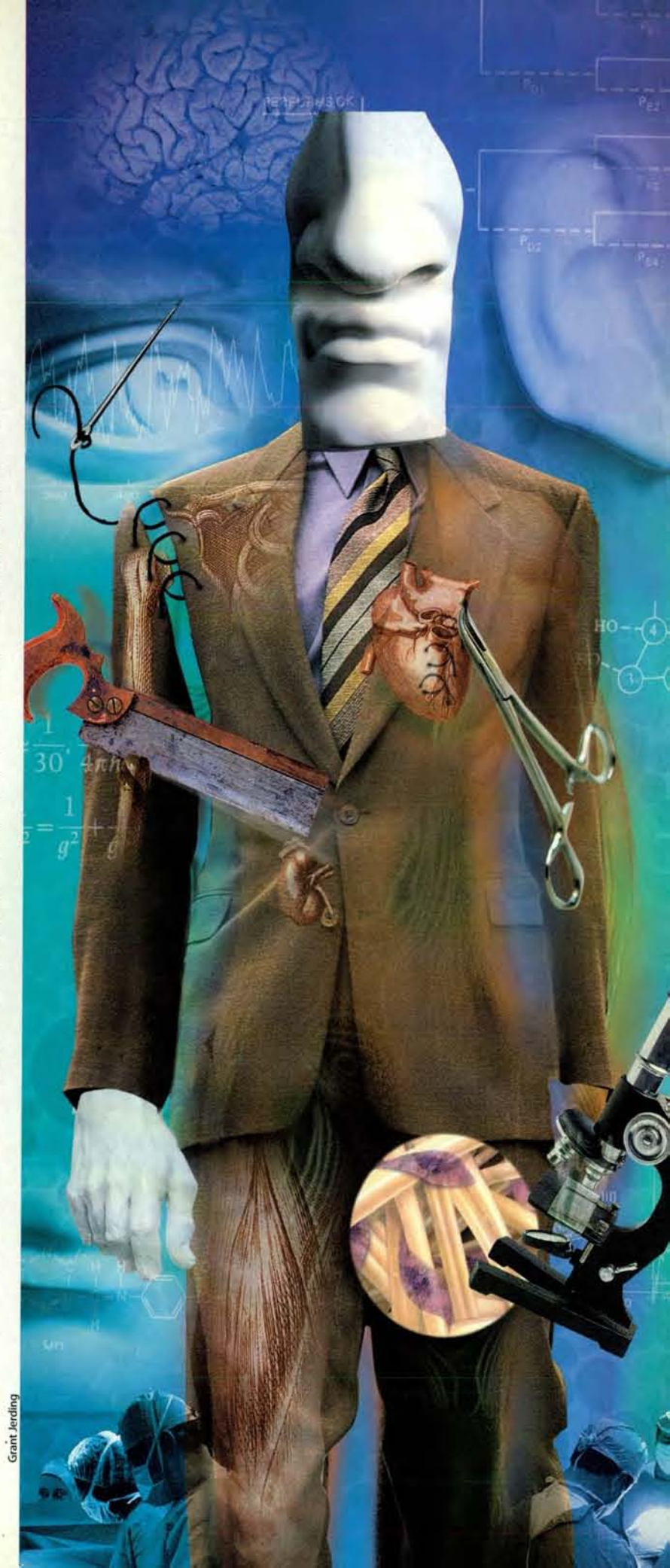
Una sfida cruciale nel campo dell'ingegneria dei neo-organi è riuscire a nutrire tutte le cellule. Tessuti con uno spessore superiore a pochi millimetri hanno bisogno di vasi sanguigni che crescano al loro interno e forniscano sostanze nutritive. Per fortuna, le ricerche di Judah Folkman hanno dimostrato che cellule già presenti nell'organismo possono essere indotte a produrre nuovi vasi sanguigni. Folkman, oncologo al Children's Hospital della Harvard Medical School, ha identificato questa possibilità quasi trent'anni fa, mentre studiava come arrestare la crescita cellulare in alcune forme di tumori maligni.

Folkman capì che i tumori in via di sviluppo hanno bisogno di estendere i propri vasi sanguigni per rifornirsi di sostanze nutritive. Nel 1972 propose che per inibire la crescita di questi vasi (chiamata angiogenesi) si potessero usare molecole specifiche, con le quali «affamare» il tumore. (Questa strategia di attacco nei confronti dei tumori è salita alla ribalta nel 1998.) Avendo capito che dovevano esservi altre molecole in grado di favorire l'angiogenesi, insieme con alcuni colleghi riuscì a identificare un certo numero di fattori per ogni categoria.

Il suo lavoro è oggi utilizzato dall'ingegneria dei tessuti. Molte molecole che stimolano l'angiogenesi sono ormai disponibili commercialmente in forma ricombinante, e studi su animali hanno dimostrato come queste sostanze promuovano la crescita di nuovi vasi sanguigni che evitano, per esempio, un blocco in un'arteria coronarica. Test su scala ridotta sono in corso per verificare se questo approccio sia applicabile anche a soggetti umani.

Tuttavia è necessario superare alcuni ostacoli prima che i farmaci che favoriscono la formazione di tessuti e organi entrino nell'uso comune. Fino a og-

Il corpo umano è qualcosa di più che la somma delle sue parti, ma sostituire gli organi difettosi potrebbe allungare e migliorare la vita.

Grant Jerding

gi, sono stati caratterizzati solamente i fattori responsabili della crescita di ossa e vasi sanguigni. Per rigenerare altri organi, come per esempio il fegato, bisogna identificare e produrre con una certa affidabilità le specifiche molecole responsabili del loro sviluppo.

Un altro problema pratico riguarda il modo migliore di somministrare le sostanze che determinerebbero la rigenerazione dell'organo. Si deve rispondere a varie domande: che concentrazione specifica devono avere queste molecole per sortire l'effetto desiderato? Per quanto tempo bisogna esporre le cellule alla loro azione? Per quanto tempo i diversi fattori rimangono attivi nell'organismo? Senza dubbio per organi complessi sarà necessario usare più di un fattore, ma a che punto dello sviluppo di un organo un fattore deve sostituire un altro? Le tecnologie che permettono il rilascio controllato di farmaci, come i cerotti transdermici già prodotti dall'industria farmaceutica, saranno certamente un utile ausilio per risolvere questi problemi.

Prasad Shastri e Ivan Martin *Massachusetts Institute of Technology*

In una impalcatura sintetica di polimeri che ha la forma di un naso (*a sinistra*) vengono disseminate cellule, chiamate condrociti, che, con il tempo (*a destra*), sostituiscono il polimero con cartilagine e producono un adeguato tessuto da impianto.

In particolare, polimeri inoculabili potrebbero facilitare il trasporto di molecole bioattive laddove ce ne sia bisogno, riducendo al minimo gli interventi chirurgici. Michael J. Yaszemski della Mayo Clinic e Alan W. Yasko del M. D. Anderson Cancer Center di Houston, assieme a uno di noi (Mikos), stanno mettendo a punto nuovi polimeri biodegradabili inoculabili per uso ortopedico. I polimeri sono modellabili, in modo da adattarsi ad aree dalla forma irregolare, ma si induriscono in 10-15 minuti per garantire alla regione scheletrica ricostruita caratteristiche meccaniche simili a quelle dell'osso che vanno a sostituire. Questi polimeri si degradano successivamente in modo controllato, in un periodo compreso fra alcune settimane e alcuni mesi, e nuovo tessuto osseo riempie la zona.

Stiamo anche studiando le potenzialità di gel acquosi inoculabili e biodegradabili - polimeri imbibiti di acqua, simili a gelatina - per curare problemi odontoiatrici, come i difetti nel fissaggio del dente all'osso mandibolare, attraverso un processo di rigenerazione ossea guidata. Il gel acquoso incorpora molecole che svolgono una duplice azione: modulano le funzioni cellulari e inducono la formazione dell'osso. Inoltre forniscono un sostegno su cui può crescere nuovo tessuto osseo, e riducono la formazione di tessuto cicatriziale nella regione rigenerata.

Una variante di grande interesse della tradizionale somministrazione di farmaci è stata sperimentata da Jeffrey F. Bonadio, Steven A. Goldstein e colleghi dell'Università del Michigan. (Bonadio adesso lavora per la Selective Genetics di San Diego.) Il loro approccio è una combinazione di terapia genica e ingegneria tissutale: anziché somministrare direttamente i fattori di crescita, essi inseriscono i geni che codificano per questi fattori. I geni sono clonati all'interno di plasmidi, piccole molecole di DNA circolare costruite a questo scopo. Le cellule circostanti incorporano il DNA e lo trattano come fosse loro: si trasformano così in minuscole fabbriche che producono i fattori per cui il plasmide codifica. Dato che il DNA inserito è libero, e non incorporato nel DNA cellulare, alla fine esso si degrada e i suoi prodotti non vengono più sintetizzati. Inserti plasmidici hanno effettivamente favorito la ricrescita di tessuto osseo in animali, ma la durata del loro effetto è ancora oggetto di studio.

Uno di noi (Mooney), assieme a Lonnie D. Shea e agli altri nostri colleghi dell'Università del Michigan, ha dimostrato recentemente in modelli animali che polimeri biodegradabili tridimensionali legati a plasmidi sono in grado di rilasciare DNA su lunghi periodi, e allo stesso tempo di fungere da sostegno per la formazione di nuovo tessuto. Il DNA si diffonde anche alle cellule adiacenti, via via che queste migrano all'interno della matrice polimerica; le cellule esprimono allora le proteine desiderate. Questa tecnica consente di controllare con maggiore precisione la formazione di tessuto; un giorno si riuscirà forse a controllare il dosaggio e le fluttuazioni temporali nella produzione di queste molecole da parte delle cellule che incorporano il DNA, e a trasferire molteplici geni, in tempi prestabiliti, per promuovere le varie fasi della formazione di tessuto.

Un poco di cellule

Stimolare lo sviluppo di tessuti e organi mediante fattori di crescita rappresenta ovviamente un considerevole passo in avanti. Ma è nulla in confronto all'obiettivo ultimo dell'ingegneria dei tessuti: la creazione *ex novo* di neo-organi interi. L'idea fantascientifica di «parti di ricambio» prefabbricate sta lentamente prendendo forma con i tentativi di trapiantare direttamente nell'organismo cellule che diano origine a componenti appropriate. Il miglior modo per far «germogliare» organi e tessuti è ancora quello che si basa sulle conoscenze biochimiche intrinseche dell'organismo. Le cellule appropriate vengono trasferite, all'interno di una matrice tridimensionale, fino al sito desiderato, e la crescita si svolge all'interno dell'organismo anziché in un ambiente esterno artificiale. Questo metodo, sperimentato negli anni settanta e ottanta da Ioannis V. Yannas, Eugene Bell e Robert S. Langer del Massachusetts Institute of Technology, da Joseph P. Vacanti della Harvard Medical School e da altri, viene effettivamente utilizzato sui pazienti, nella fattispecie in quelli con ferite cutanee o danni alla cartilagine.

La procedura abituale prevede la moltiplicazione di cellule isolate in coltura. Queste cellule sono poi usate per ricoprire una matrice, tipicamente costituita da polimeri sintetici o di collagene (la proteina che forma il supporto naturale dei tessuti umani). Oltre a trasportare semplicemente le cellule, la matrice crea e mantiene uno spazio per la formazione del tessuto, e ne regola lo sviluppo strutturale. Una volta note le regole dello sviluppo di un dato organo o tessuto, esso potrebbe in teoria essere prodotto a partire da un piccolo nucleo di cellule di partenza. (Una conoscenza sufficiente dei percorsi dello sviluppo dovrebbe ipoteticamente consentire di trasferire questa procedura dall'organismo al laboratorio, permettendo la produzione di organi «pronti all'uso». Un chirurgo potrebbe impiantare immediatamente tali organi in una situazione di emergenza - possibilità attraente, poiché un grave danno a un organo può rapidamente condurre a morte - invece di aspettare settimane o mesi per far crescere un organo nuovo in laboratorio, o di usare i fattori di crescita per stimolare l'organismo del paziente a produrre i tessuti necessari.)

Nel caso della cute, il futuro è già arrivato. La Food and Drug Administration statunitense ha approvato un tipo di cute artificiale e altri attendono l'approvazione. La richiesta di questi tessuti è notevole: ogni anno, solo negli Stati Uniti 600 000 persone soffrono di ulcere da diabete, che si rimarginano con particolare difficoltà; altri 600 000 pazienti subiscono trapianti di cute per curare tumori cutanei; da 10 000 a 15 000 individui devono sottoporsi a trapianti cutanei in seguito a gravi ustioni.

Un altro tessuto che avrà prevedibilmente ampie applicazioni nell'uomo sarà la cartilagine, per plastiche ortopediche, craniofacciali e urologiche. La cartilagine attualmente disponibile è insufficiente a soddisfare le richieste di mezzo milione di operazioni annue che vengono eseguite nei soli Stati Uniti per ricostituire articolazioni danneggiate, nonché per gli interventi di chirurgia plastica ricostruttiva (altri 28 000) del volto e della testa. La cartilagine, che ha un modesto fabbisogno nutrizionale, non richiede la crescita di nuovi vasi sanguigni: questo indubbio vantaggio dovrebbe facilitarne lo sviluppo come tessuto ingegnerizzato.

La Genzyme Tissue Repair di Cambridge, nel Massachusetts, ha ricevuto l'approvazione dalla FDA per produrre tessuti derivati dalle cellule stesse del paziente, allo scopo di riparare danni di origine traumatica alla cartilagine del ginocchio. Il protocollo comprende la crescita in laboratorio di un piccolo nucleo di cellule del paziente, prelevate dal ginocchio stesso se possibile, e il loro trapianto successivo nel punto della lesione. A seconda del paziente e dell'entità del danno, una rigenerazione completa si ottiene in un periodo di tempo compreso fra 12 e 18 mesi. In studi effettuati su animali, Charles A. Vacanti, della University of Massachusetts Medical School di Worcester, suo fratello, Joseph Vacanti, Langer e colleghi hanno dimostrato che si può far crescere nuova cartilagine conformata come un orecchio, un naso e altre forme naturali.

Advanced Tissue Sciences, Inc.

Un orecchio cartilagineo è in attesa di essere usato come parte di ricambio: un polimero di forma opportuna è servito come base per produrre la struttura bioartificiale.

La relativa facilità con cui si può coltivare la cartilagine ha condotto Anthony J. Atala del Children's Hospital della Harvard Medical School a ideare un nuovo metodo per curare problemi urologici come l'incontinenza. La Reprogenesis di Cambridge, nel Massachusetts, che finanzia la ricerca di Atala, sta verificando se sia possibile prelevare dal paziente cellule della cartilagine, coltivarle in laboratorio e utilizzarle per consolidare l'uretra o gli ureteri e alleviare l'incontinenza urinaria negli adulti e il riflusso vescicale nei bambini. Questi disturbi sono spesso causati da una carenza di tono muscolare che permette all'urina di fuoriuscire inaspettatamente o, nella sindrome infantile, di rifluire all'indietro. Oggi i pazienti con incontinenza grave o con riflusso vescicale possono sottoporsi a diversi trattamenti, fra cui un complesso intervento chirurgico. A volte negli adulti viene impiantato collagene, che garantisce lo stesso sostegno dell'impianto cartilagineo, ma tende a degradarsi nel tempo. Il nuovo metodo richiede un intervento assai poco invasivo per trasferire le cellule e ricostruire il nuovo tessuto.

Walter D. Holder, Jr., e Craig R. Halberstadt del Carolina Medical Center di Charlotte (North Carolina), assieme a uno di noi (Mooney), hanno iniziato ad applicare questi concetti generali di ingegneria tissutale a un problema importante per la popolazione femminile. Stanno infatti tentando di usare tessuto prelevato dalle gambe o dai glutei per far crescere nuovo tessuto mammario, allo scopo di sostituire quello rimosso a seguito di una mastectomia o della rimozione chirurgi-

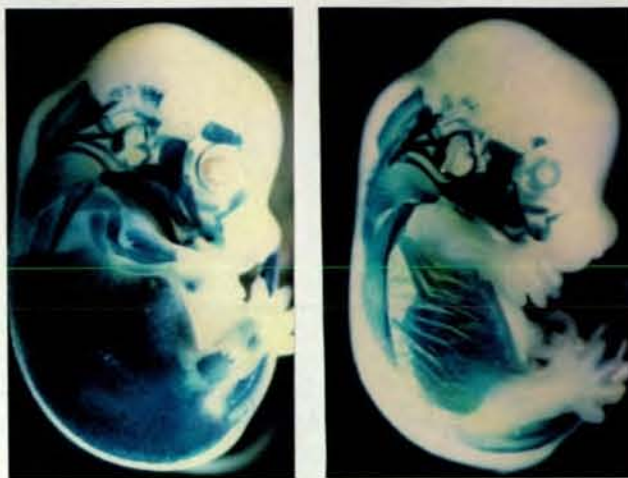
Laurie Grace (*a* e *f*); Keith Kasnot (*b-e*)

Nuovo tessuto osseo cresce e va a riempire le lacune fra due tronconi ossei. L'osso della gamba di un cane, a cui manca un frammento, viene bloccato in posizione (*a*). Una matrice polimerica contenente proteine che promuovono la crescita ossea (*b*) riempie la lacuna. La matrice viene lentamente infiltrata da nuovo tessuto osseo (*c*) e, dopo un certo tempo, ne è completamente sostituita (*d*). Le cellule (*e*) possiedono un proprio sistema di vasi sanguigni (*vasi rossi e blu*). L'osso della gamba è cicatrizzato (*f*).

Muscoli nuovi di zecca grazie alle biotecnologie

Prelevare cellule muscolari quiescenti, espanderle e reiniettarle per riparare muscoli danneggiati o irrimediabilmente perduti. Oppure modificarle geneticamente, servendosene poi per il rilascio in circolo di proteine solubili, quali l'insulina o il fattore VIII. Idea affascinante, alla quale sta lavorando da qualche anno un gruppo di ricercatori europei coordinati da Carola Ponzetto del Dipartimento di scienze biomediche dell'Università di Torino e di cui si è parlato a Milano durante un incontro dal titolo «Biotecnologie, speranze per la salute» organizzato dalla sezione italiana dell'European Biomedical Research Association (EBRA). Si tratta di un progetto volto all'identificazione dei fattori di crescita necessari alla proliferazione dei mioblasti, precursori delle fibre muscolari scheletriche.

«Costituenti delle fibre scheletriche sono i miotubi, i cui precursori sono rappresentati dai mioblasti» spiega Carola Ponzetto. «Una popolazione di mioblasti è presente anche nel muscolo adulto, ed è responsabile della sua capacità, peraltro molto limitata, di rigenerare dopo un trauma: sono le cosiddette cellule satelliti. Pur essendo già determinate verso la differenziazione in senso muscolare, tali cellule, normalmente quiescenti, sono ancora capaci di proliferare in risposta a specifici fattori di crescita liberati dopo un trauma. Tra questi il più potente è lo *Scatter Factor*, una molecola originariamente scoperta per la sua capacità di stimolare la crescita degli epatociti e di cui soltanto successivamente è stato individuato l'effetto biologico sui precursori muscolari. Il suo recettore, la tirosina chinasi Met, è espresso non soltanto nei mioblasti embrionali e fetali, ma anche nelle cellule satelliti dell'adulto. L'attivazione di Met da parte di *Scatter Factor* media infatti sia la migrazione dei precursori delle cellule muscolari nell'abbozzo dell'arto e la loro proliferazione nell'embrione, sia il rientro in ciclo delle cellule satelliti quiescenti nell'adulto durante la rigenerazione muscolare.»

Chiara Prunotto, Università di Torino

I muscoli scheletrici dei due embrioni di topo sono evidenziati in blu. L'embrione di sinistra è normale. Nell'embrione di destra il gene *Met* è stato inattivato. In mancanza del recettore per lo *Scatter Factor* non si sviluppano né i muscoli degli arti né quelli della parete del corpo. Questi muscoli, insieme con quelli del diaframma e della punta della lingua, derivano da mioblasti embrionali che esprimono il recettore Met sulla membrana cellulare e migrano alla loro sede attratti da *Scatter Factor*. Questo fattore ha anche un ruolo proliferativo sui mioblasti fetali e sulle cellule satelliti.

La scoperta dell'effetto proliferativo esercitato da *Scatter Factor* ha suggerito l'idea di utilizzarlo per promuovere la crescita di cellule satelliti, sia *in vitro* sia *in vivo*, e, quindi, di servirsene per potenziare la tecnica del trapianto di mioblasti.

«I mioblasti possono essere prelevati da un donatore mediante una biopsia muscolare, e poi coltivati *in vitro*» prosegue Carola Ponzetto. «Durante questa fase è possibile anche modificarli geneticamente, inserendovi un gene per sostituire una proteina muscolo-specifica difettosa, o per rifornire il circolo sanguigno di un fattore mancante, come l'insulina o il fattore VIII. I mioblasti così modificati possono in seguito venire reimpiantati nell'ospite, dove proliferano ulteriormente e in seguito si differenzieranno in miotubi, un tipo cellulare dalla vita relativamente lunga.»

Sia che si voglia correggere un difetto muscolare, sia che si voglia utilizzare il mioblasto come semplice vettore di un gene terapeutico, una grande limitazione attuale è lo scarso numero di mioblasti ottenibile in coltura e la loro limitata sopravvivenza dopo il reimpianto. «Una rete di laboratori europei, finanziata dall'Unione Europea e coordinata dal nostro gruppo di Torino, sta ora studiando l'uso di *Scatter Factor*, in combinazione con altri accorgimenti, per migliorare la resa in cellule satelliti prima e dopo il reimpianto» conclude Carola Ponzetto. «Al momento i risultati più promettenti giungono dal laboratorio del Centro di biotecnologie avanzate di Genova diretto da Adriana Albini, dove *Scatter Factor* è stato utilizzato insieme con un supporto di matrice extracellulare (*matrigel*) per reimpiantare mioblasti in topi nudi, ottenendo un netto miglioramento nella quantità ma soprattutto nell'architettura del muscolo neo-formato rispetto ai controlli. Infine, è interessante sottolineare che studi recentissimi indicano come *Scatter Factor* abbia anche una funzione neurotrofica durante lo sviluppo, contribuendo alla crescita dei nervi, sia motori sia sensitivi. Si tratta ora di verificare se esista anche un effetto sulla rigenerazione delle fibre nervose nell'adulto, il che renderebbe ancora più allettante la prospettiva di un uso terapeutico di questa molecola.»

NICOLA MIGLINO

Guido Pantè, Università di Torino

Cellule satelliti (mioblasti presenti nel muscolo adulto, capaci di differenziarsi in miotubi) derivate da una singola fibra muscolare, fotografate a diversi intervalli di tempo in coltura.

ca di un tumore del seno. Il metodo consiste nell'effettuare una biopsia di tessuto della paziente, isolarne le cellule e moltiplicarle al di fuori dell'organismo. Le cellule stesse della paziente verrebbero in un secondo tempo reimpiantate, racchiuse all'interno di una matrice polimerica biodegradabile. Una volta reintrodotte nell'organismo, la crescita cellulare e la progressiva degradazione della matrice porterebbero alla formazione di un tessuto completamente nuovo e naturale. Questo processo darebbe origine solamente a una massa di tessuto soffice, e non al sistema completo formato da numerosi tipi cellulari che costituisce la vera mammella; tuttavia potrebbe fornire un'alternativa alle attuali protesi o impianti mammari.

Il successo ottenuto con diversi modelli animali di malattie umane ha alimentato l'ottimismo nella crescita di neo-organi di dimensioni considerevoli, formati da uno o più tipi cellulari. Mikos ha recentemente dimostrato che si può far crescere tessuto osseo nuovo trapiantando cellule prelevate dal midollo osseo, dopo averle fatte crescere su polimeri biodegradabili. Il trapianto cellulare nel sito di difetti scheletrici consente alle cellule di produrre localmente i fattori necessari, offrendo perciò un nuovo metodo per la somministrazione di farmaci che promuovono la crescita.

Ricette per il futuro

All'interno di ogni sistema, un aumento di dimensioni crea nuove esigenze. Come abbiamo visto in precedenza, ogni tessuto di una certa dimensione ha bisogno di un apporto di sangue. Per soddisfare questa richiesta, potrebbe essere necessario trapiantare il tipo appropriato di cellule assieme a farmaci che stimolino l'angiogenesi. È possibile includere nel polimero usato come impalcatura per il trapianto anche molecole in grado di promuovere la crescita dei vasi sanguigni. In alternativa, noi e altri abbiamo proposto che sia possibile creare una rete di vasi sanguigni all'interno di un organo ingegnerizzato prima del trapianto, incorporandovi cellule destinate a diventare vasi sanguigni all'interno della matrice di sostegno. Affinché il tessuto riceva l'afflusso sanguigno, questi vasi ingegnerizzati dovrebbero a quel punto solo anastomizzarsi ai vasi circostanti.

In collaborazione con Peter J. Polverini dell'Università del Michigan, Mooney ha dimostrato che le cellule dei vasi sanguigni trapiantati sono in effetti in grado di formare queste connessioni, e che i nuovi vasi sono una mescolanza sia di cellule impiantate sia di cellule dell'ospite. Tuttavia la tecnica potrebbe non funzionare qualora il tessuto ingegnerizzato venisse trapiantato in un sito dove i vasi sanguigni sono stati danneggiati da una terapia antitumorale o da un trauma. In una simile situazione, potrebbe prima essere necessario propagare il tessuto in un sito diverso dell'organismo, dove i vasi sanguigni possano crescere più facilmente nella nuova struttura. Mikos collabora con Michael J. Miller del M.D. Anderson Cancer Center per produrre, servendosi di questa metodica, tessuto osseo va-

Vi sono due modi per ottenere la vascolarizzazione di un nuovo tessuto. I vasi sanguigni dell'area circostante possono essere indotti a infiltrarsi nel tessuto, e il loro sviluppo è stimolato dall'aggiunta di fattori di crescita (*pallini blu*) nell'intelaiatura polimerica dell'impianto (*a*). Questi fattori si diffondono nell'ambiente circostante, dove inducono i vasi già presenti a propagarsi all'interno del polimero (*b*). Alla fine, le cellule, crescendo verso l'interno da entrambi i lati, si congiungono a formare un singolo vaso sanguigno (*c*). I vasi possono anche crescere dall'interno dell'intelaiatura polimerica se questa viene «seminata» (*d*) con cellule endoteliali (*in viola*). Le cellule proliferano all'interno del polimero e crescono verso l'esterno nel tessuto naturale (*e*). Questi nuovi vasi si congiungono con quelli preesistenti (*in rosso*) costituendo un vaso sanguigno continuo (*f*).

scolarizzato per la chirurgia ricostruttiva. Per esempio, nel caso di un paziente colpito da cancro orale, il quale abbia subìto trattamenti di radioterapia tali da danneggiare l'apporto di sangue ai tessuti ossei mandibolari, si potrebbe far crescere una mandibola collegata all'osso dell'anca, che è ben vascolarizzato.

Su un altro fronte, l'ingegneria tissutale utilizza tipicamente biomateriali che, come il collagene, sono disponibili in natura o possono essere adattati da altri impieghi biomedici. Il nostro gruppo, assieme ad alcuni colleghi, sta invece mettendo a punto nuovi materiali polimerici biodegradabili specifici per questo utilizzo. Con questi materiali si potranno definire con accuratezza dimensioni e forma di un tessuto ingegnerizzato e controllare esattamente la funzione delle cellule che entrano in contatto con il materiale, il quale si degraderà a una velocità che ottimizzi la formazione del tessuto.

I tessuti strutturali, come la cute, l'osso e la cartilagine, per un certo tempo faranno verosimilmente la parte del leone, vista la loro relativa semplicità. L'obiettivo ultimo dell'ingegneria dei tessuti rimane però la formazione di organi interni. Il fegato, per esempio, esplica numerose funzioni chimiche fondamentali per la sopravvivenza, e più di 30 000 persone ogni anno muoiono a causa di un'insufficienza epatica. È noto almeno fin dall'epoca della leggenda greca di Prometeo che il fegato possiede la capacità unica di rigenerare parzialmente i propri tessuti a seguito di un danno, e oggi si cerca un modo per sfruttare questa proprietà.

Numerosi ricercatori, compresi Joseph Vacanti e Achilles A. Demetriou del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles, hanno dimostrato che, a partire da cellule epatiche trapiantate, è possibile generare in animali un nuovo tessuto simile a quello epatico. Noi abbiamo messo a punto nuovi biomateriali per produrre tessuti analoghi a quello epatico e abbiamo dimostrato che somministrare farmaci appropriati alle cellule epatiche trapiantate può favorirne la crescita. I nuovi tessuti realizzati in questi esperimenti possono sostituire singole funzioni chimiche nel fegato degli animali, ma non si è ancora riusciti a riprodurre l'intera funzionalità dell'organo.

H. David Humes dell'Università del Michigan e Atala stanno utilizzando cellule renali per creare neo-organi che possiedano la capacità filtrante dei reni. Inoltre, studi recenti su animali, effettuati da Joseph Vacanti e dal suo gruppo, hanno dimostrato che l'intestino può essere coltivato - all'interno della cavità addominale - per venire poi inserito nei tessuti intestinali esistenti. Questo neo-intestino potrebbe rappresentare una manna per pazienti che soffrono di sindrome da intestino breve, una patologia provocata da difetti congeniti o da traumi che pregiudica lo sviluppo fisico complessivo, a causa dei problemi di digestione e di malassorbimento delle sostanze nutritive che ne derivano. L'unico trattamento possibile è il trapianto di intestino, ma attualmente pochi pazienti riescono a ottenerlo, sempre per l'estrema scarsità di organi disponibili alla donazione. Recentemente, Atala ha anche dimostrato in modelli animali che con un analogo metodo è possibile formare una vescica completa.

Anche il cuore è un buon candidato per un neo-organo. Un gruppo di scienziati guidati da Michael V. Sefton dell'Università di Toronto ha da poco iniziato a lavorare su un ambizioso programma, il cui scopo è ottenere un cuore nuovo per le numerose persone che ogni anno muoiono a causa di un'insufficienza cardiaca. È probabile che ci vogliano non meno di 10 o 20 anni prima di essere in grado di realizzare un cuore intero, ma tessuti come le valvole cardiache e i vasi sanguigni potrebbero essere disponibili fra non molto tempo. Infatti numerose società, come la Advanced Tissue Sciences di La Jolla, in California, e la Organogenesis di Canton, nel Massachusetts, stanno tentando di mettere a punto processi industriali per la crescita di questi tessuti.

Ma, soprattutto in medicina, fare pronostici è un rischio. Un modo sicuro per prevedere il futuro dell'ingegneria dei tessuti potrebbe essere contare il numero degli addetti ai lavori che si stupiranno quando verrà annunciato loro un particolare ipotetico successo. Se qualcuno dicesse che entro cinque anni saranno disponibili costrutti cutanei completamente funzionali per la maggior parte degli impieghi medici, la previsione verrebbe considerata ragionevole. L'annuncio che entro cinque anni avremo fegati impiantabili completamente funzionali lascerebbe abbastanza scettici; ma se venisse detto che lo stesso tipo di fegato sarà disponibile, diciamo, fra 30 anni, potrebbe essere ritenuto verosimile. Diecimila anni fa lo sviluppo dell'agricoltura liberò l'umanità dalla dipendenza dalle risorse alimentari che la natura era tanto generosa da elargire; lo sviluppo dell'ingegneria tissutale dovrebbe analogamente liberarci dai limiti del corpo umano.

Keith Kasnot

I plasmidi, piccole molecole circolari di DNA (*in giallo*), si propagano da un'intelaiatura polimerica per raggiungere le cellule circostanti nell'organismo, dove fungono da stampo per la produzione di proteine a scopo terapeutico. Somministrare direttamente la proteina stessa sarebbe meno efficace perché le proteine tendono a degradarsi molto più rapidamente dei plasmidi. I ricercatori che tentano di utilizzare promotori della crescita nell'ingegneria tissutale ritengono dunque che sia più affidabile introdurre nell'organismo i plasmidi anziché le proteine per cui essi codificano.

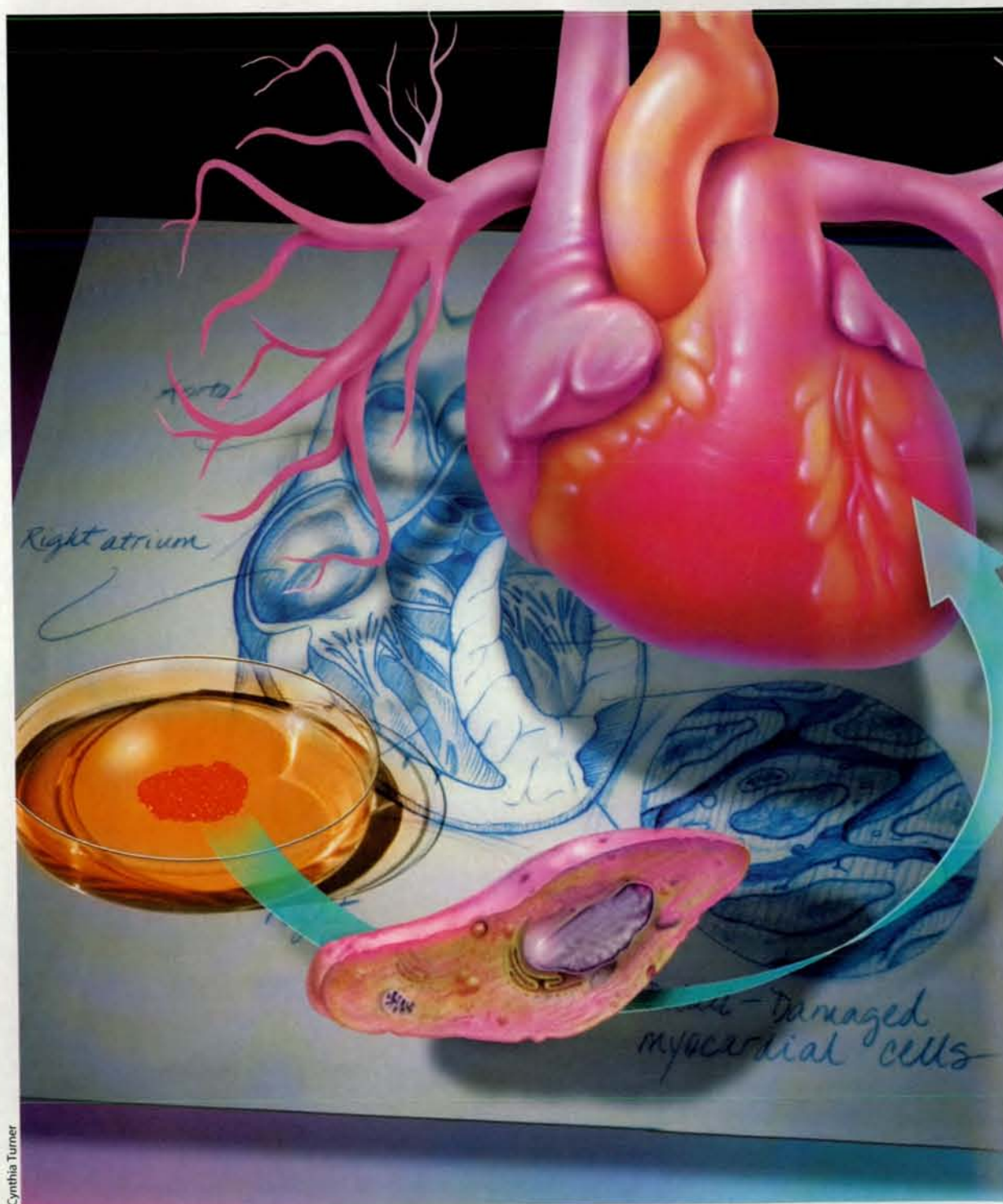
DAVID J. MOONEY e ANTONIOS G. MIKOS collaborano da otto anni. Mooney è dal 1994 professore associato all'Università del Michigan, dove insegna scienza dei materiali biologici e ingegneria chimica. Egli studia il modo in cui le cellule rispondono ai segnali biochimici e meccanici provenienti dall'esterno e progetta e sintetizza le impalcature polimeriche usate nell'ingegneria tissutale. Mikos è professore associato di bioingegneria e ingegneria chimica alla Rice University. Nelle sue ricerche si occupa della sintesi, della preparazione e della valutazione di biomateriali innovativi per l'ingegneria tissutale, compresi quelli utili per le impalcature, e di vettori non virali per la terapia genica.

EZZELL CAROL, *Tissue Engineering and the Human Body Shop: Designing «Bioartificial Organs»* in «Journal of NIH Research», 7, n. 7, pp. 49-53, luglio 1995.

LANZA R. P., LANGER R. e CHICK W. L. (a cura), *Principles of Tissue Engineering*, 1997.

PATRICK CHARLES W., Jr., MIKOS ANTONIOS G. e MCINTIRE LARRY V., *Frontiers in Tissue Engineering*, Pergamon Press, 1998.

Cellule embrionali staminali in medicina

Di recente sono state isolate le cellule capaci di generare tutti gli altri tipi cellulari: un giorno potrebbero contribuire a riparare una notevole varietà di tessuti danneggiati

di Roger A. Pedersen

Si potrebbero indurre le cellule in coltura provenienti da embrioni umani in fase precoce a differenziarsi in tessuti capaci di sostituire organi danneggiati, come il cuore.

Cynthia Turner

Mentre stava compiendo un'escursione in una remota regione di un Parco nazionale, il vostro migliore amico ha subìto un grave infarto. Quando è finalmente arrivato in ospedale, solamente un terzo del suo cuore stava ancora pompando attivamente, e sembra improbabile che egli possa riprendere la sua vita attiva di prima. Audace come sempre, però, si offre volontario per una terapia sperimentale, e fornisce un piccolo campione di cellule cutanee. In laboratorio si rimuove il materiale genetico dalle cellule e lo si inietta in cellule uovo umane ricevute da un donatore, da cui sono stati eliminati i cromosomi. Gli oociti manipolati vengono coltivati in laboratorio per una settimana, e qui danno origine a embrioni ai primi stadi dello sviluppo. Da questi ultimi si possono coltivare le cosiddette «cellule staminali embrionali», che sono capaci di dare origine alle cellule del miocardio e a tutti gli altri tipi cellulari.

L'équipe medica, perciò, allestisce una coltura di cellule staminali embrionali e le coltiva in condizioni che le inducono a differenziarsi in cellule miocardiche. Poiché sono del tutto compatibili con il DNA del vostro amico, queste cellule possono essergli trapiantate senza indurre rigetto da parte del sistema immunitario; esse crescono e sostituiscono le cellule perdute durante l'infarto, restituendo al vostro amico salute e vigore.

Un simile scenario è per ora solamente ipotetico, ma non è poi così futuribile. Si conoscono già diversi tipi di cellule staminali. Non si tratta di cellule specializzate per svolgere le funzioni specifiche di particolari organi come il cuore, il fegato o il cervello. Quando tuttavia le cellule staminali si dividono, alcune cellule figlie si differenziano: subiscono cioè cambiamenti che le avviano a maturare successivamente come cellule di un particolare tipo. Una parte delle cellule figlie, viceversa, rimane indifferenziata. Perciò le cellule staminali intestinali rigenerano di continuo il rivestimento interno dell'intestino, le cellule staminali epiteliali producono la pelle, e le cellule staminali ematopoietiche danno origine alla moltitudine di cellule che si trovano nel sangue. Le cellule staminali consentono al nostro organismo di riparare quotidianamente le parti logore o guaste.

Le cellule staminali embrionali sono ancora più straordinarie, in quanto possono dare origine pressoché a tutti i tipi di cellule del nostro organismo. Le cellule staminali embrionali umane sono state coltivate per la prima volta in laboratorio lo scorso anno. Nel febbraio del 1998, James A. Thomson, dell'Università del Wisconsin, trovò i primi candidati quando osservò che alcune cellule umane prelevate da un piccolo aggregato che cresceva in coltura assomigliavano alle cellule staminali embrionali che egli aveva in precedenza ottenuto da embrioni di scimmie rhesus. Nel frattempo, a Baltimora, John D. Gearhart della Johns Hopkins University stava isolando cellule simili da colture di frammenti di ovaio e testicolo fetale umano; e in California i ricercatori della Geron Corporation di Menlo Park e quelli del mio laboratorio all'Università della California a San Francisco stavano portando avanti studi analoghi.

Ma Thomson risultò avvantaggiato dalla sua precedente esperienza con cellule embrionali staminali di scimmia rhesus e di uistitì (*Callithrix* spp.), specie che, come l'uomo, appartengono ai primati. Nei mesi successivi, riuscì a precedere tutti nel difficile compito di indurre queste fragili cellule umane a crescere in coltura, e confermò che si trattava effettivamente di cellule staminali embrionali.

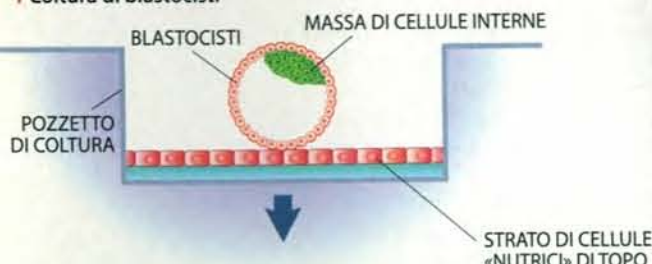
Un potenziale immenso

In uno studio pubblicato sulla rivista «Science» del 6 novembre 1998, Thomson dimostrò che le cellule umane formavano un'ampia varietà di tessuti riconoscibili quando venivano trapiantate sotto la pelle di un topo. Discutendo i suoi risultati davanti a una commissione di inchiesta del Senato statunitense, Thomson descrisse come le cellule dessero origine, fra l'altro, a tessuti come quello del rivestimento intestinale, ma anche alla cartilagine, all'osso, al muscolo e all'epitelio neurale (un tessuto precursore del sistema nervoso). Per di più, erano rappresentati anche derivati di tutti e tre i tipi di rivestimenti basali di un embrione di mammifero: alcuni derivanti normalmente dallo strato più esterno (ectoderma), altri da quello più interno (endoderma) o da quello di mezzo (mesoderma). Questa varietà offriva una ulteriore prova della flessibilità di sviluppo delle cellule. Simili risultati alimentano la speranza che le ricerche sulle cellule staminali embrionali possano un giorno portare a nuove tecniche per produrre cellule a fini terapeutici, non solo per curare l'infarto, ma molte patologie in cui si hanno lesioni tissutali.

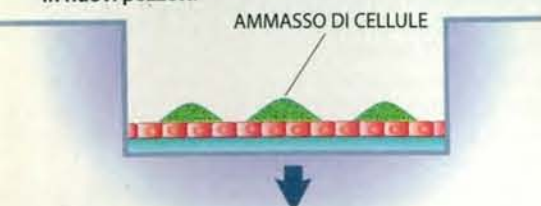
James A. Thomson University of Wisconsin

Cellule staminali embrionali umane (*ammasso centrale*) vengono coltivate su un letto di cellule «nutrici» di topo (*sullo sfondo*).

Se fosse possibile controllare la differenziazione delle cellule staminali embrionali in coltura, le cellule che da queste si svilupperebbero potrebbero in teoria aiutare a riparare i danni causati da un'insufficienza cardiaca congestizia, dal morbo di Parkinson, dal diabete e da altre malattie. Esse si rivelerebbero particolarmente utili per curare cardiopatie, o le patologie che colpiscono le isole di Langerhans del pancreas che, nell'adulto, sono pressoché prive di cellule staminali, e che quindi non possono rige-

Il procedimento per produrre cellule staminali embrionali (fasi *1-5*) comprende la coltura di un embrione fino a uno stadio precoce, detto blastocisti. Quello raffigurato nell'ingrandimento qui a fianco è stato aperto per mostrare la massa di cellule all'interno. Un giorno, cellule derivate da cellule staminali embrionali potrebbero venir impiegate nei pazienti a scopo terapeutico (*6* e *7*).

3 Si aggiungono reagenti per disaggregare la massa cellulare interna

4 Gli ammassi di cellule vengono trasferiti in nuovi pozzetti

AMMASSO DI CELLULE

5 Si attende una settimana mentre si formano le colonie

COLONIA DI CELLULE EMBRIONALI STAMINALI

6 Si aggiungono fattori di differenziazione selezionati

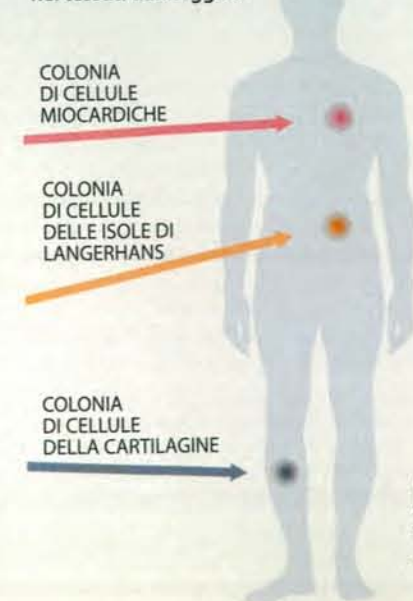
FATTORE DI DIFFERENZIAZIONE

7 Le cellule differenziate vengono inserite nei tessuti danneggiati

COLONIA DI CELLULE MIOCARDICHE

COLONIA DI CELLULE DELLE ISOLE DI LANGERHANS

COLONIA DI CELLULE DELLA CARTILAGINE

Laurie Grace

nerarsi. Una scoperta recente fa pensare che sia concepibile anche modificare cellule staminali che si sono già parzialmente differenziate, in modo da modificare il corso del loro sviluppo. In primo luogo, però, sarà necessario imparare molto di più sul modo per stimolare le cellule staminali embrionali a maturare dando i tessuti desiderati. Buona parte di ciò che attualmente si conosce è stata raccolta in studi effettuati su cellule staminali embrionali di topo, le prime a essere state caratterizzate.

Queste sono state ottenute nel 1981 a partire da un embrione allo stadio di 100 cellule: una sfera cava di cellule chiamata blastocisti, che contiene un ispessimento interno della parete, o «massa cellulare interna». All'interno di un utero, essa formerebbe il feto completo e le sue membrane, tra cui l'amnios.

Quando una blastocisti di topo viene coltivata in una capsula di Petri, lo strato più esterno collassa ben presto e cellule indifferenziate provenienti dalla massa interna formano spontaneamente aggregati che possono essere coltivati per produrre cellule staminali embrionali. Queste cellule possono crescere e dividersi per lunghi periodi, rimanendo in uno stato indifferenziato; e tuttavia, quando vengono nuovamente iniettate in una blastocisti di topo, rispondono a segnali fisiologici, e cellule mature derivate da quelle cellule staminali compaiono pressoché in tutta la gamma dei tessuti dell'embrione. Per questo motivo, le cellule staminali embrionali vengono definite «pluripotenti», un termine che indica come esse siano «dotate di molte capacità». (Le cellule staminali embrionali di topo vengono talvolta descritte come totipotenti, intendendo con ciò la loro capacità di formare tutti i tessuti, anche se non la placenta). Le cellule staminali embrionali hanno dunque molte cose in comune con le cellule della massa interna, le «madri» di tutte le cellule del nostro corpo, ma non sono identiche: in coltura, si verificano sottili modificazioni che limitano leggermente il loro potenziale.

Come è stato scoperto lavorando su colture cellulari in diverse condizioni, se un fattore biologico fondamentale, noto come fattore inibitore della leucemia, non viene somministrato, le cellule incominciano a differenziarsi in maniera non prevedibile. Sorprendentemente, però, il repertorio di cellule che si sviluppano in questo modo è molto più piccolo di quanto vediamo quando le cellule vengono iniettate nella blastocisti, probabilmente perché molecole biologiche di vitale importanza presenti nell'embrione non si trovano nel terreno di coltura. Questo contrasto ha sollevato il problema di riuscire a trovare condizioni artificiali in grado di riprodurre quelle dell'embrione.

Regolare lo sviluppo

Queste manipolazioni sono in effetti possibili. Gerard Bain e David I. Gottlieb, assieme ai loro colleghi della Washington University School of Medicine, hanno dimostrato che il trattamento delle cellule staminali embrionali di topo con acido retinoico, un derivato della vitamina A, può stimolarle a produrre neuroni (cellule nervose). Sembra che questa semplice molecola causi un effetto così rilevante sulle cellule in quanto attiva una serie di geni utilizzati solo dai neuroni, mentre ne inibisce altri che vengono espressi dalle cellule che si differenziano verso altre vie.

La mia collega Meri Firpo e i suoi ex collaboratori del gruppo di ricerca di Gordon Keller al National Jewish Medical and Research Center di Denver hanno ottenuto un analogo successo nel ricavare le cellule del sangue. Essi hanno scoperto che specifici fattori di crescita erano in grado di stimolare cellule derivate dalle cellule staminali embrionali a produrre l'intera gamma delle cellule ematiche.

Le cellule staminali embrionali potrebbero addirittura generare alcuni tessuti utili senza particolare trattamento. Non finisco mai di meravigliarmi, quando osservo al microscopio le colture derivate da cellule staminali embrionali, nel vedere ammassi differenziatisi spontaneamente battere col ritmo di un cuore. Una strategia possibile sarebbe quella di permettere che si verificassero simili trasformazioni per poi selezionare e moltiplicare i tipi cellulari voluti.

Loren J. Field e colleghi, all'Indiana University School of Medicine, hanno fatto proprio una cosa del genere. Con un metodo semplice, ma elegante, hanno migliorato la resa delle cellule che si differenziano spontaneamente in cellule muscolari cardiache (cardiomiociti), fino a una purezza superiore al 99 per cento.

Per ottenere questo risultato hanno dapprima introdotto nelle cellule staminali embrionali di topo un gene che codifica per la resistenza a un antibiotico, modificato appositamente per essere espresso soltanto nei cardiomiociti. Dopo aver consentito alle cellule di differenziarsi, e averle esposte a una dose di antibiotico tale da uccidere quelle prive del gene della resistenza, l'équipe di Field è stata in grado di recuperare essenzialmente cardiomiociti puri. È notevole che, quando le cellule sono state trapiantate nel cuore di topi adulti, i cardiomiociti abbiano attecchito e siano rimasti vitali fino a ben sette settimane, il periodo più lungo che sia stato analizzato sperimentalmente.

Allo stesso modo, Terrence Deacon della Harvard Medical School e colleghi hanno trapiantato cellule staminali embrionali in una particolare regione del cervello di topi adulti, osservando poi che molte delle cellule innestate assumevano la tipica forma dei neuroni. Alcune di esse producevano un enzima che è necessario per la sintesi di dopammina (un neurotrasmettitore) e che viene prodotto abbondantemente nei neuroni do-

Etica e cellule embrionali

Il pieno potenziale delle recenti scoperte sulle cellule staminali embrionali si realizzerà solo se la società riterrà che questa ricerca sia degna di finanziamenti. Molti sono convinti che gli embrioni umani che crescono nelle colture di laboratorio, anche quelli agli stadi più precoci di sviluppo (tra la fecondazione e lo stadio di blastocisti a 100 cellule), richiedano considerazioni etiche particolari poiché, qualora venissero impiantati in un utero per portare a termine la gestazione, potrebbero svilupparsi in esseri umani. Negli Stati Uniti, nel 1994 un comitato composto da esperti di bioetica e da ricercatori convocati dai National Institutes of Health ha studiato il problema. Gli esperti hanno sostenuto che certi tipi di ricerca sugli embrioni, compresa la derivazione e l'analisi di cellule staminali embrionali umane, fossero eticamente giustificabili e meritassero di essere presi in considerazione per il finanziamento federale.

Anche così, un'interdizione del Congresso ha fatto sì che nessun finanziamento statale sia stato destinato alla ricerca sugli embrioni umani. (I lavori di James A. Thomson e John D. Gearhart menzionati in questo articolo, così come le mie ricerche su cellule analoghe, sono stati finanziati dalla Geron Corporation di Menlo Park, in California.) Alcuni paesi, in particolare la Gran Bretagna, sono giunti alla conclusione che le ricerche sugli embrioni umani possano ricevere sostegno da parte del governo, laddove altri, come la Germania, hanno deciso altrimenti. Assieme alla maggior parte dei miei colleghi, ritengo che la ricerca di laboratorio sugli embrioni umani sia un'attività scientifica legittima, viste le enormi potenzialità in campo medico. Naturalmente, è necessario ottenere prima il consenso informato dei donatori di qualunque tipo di materiale umano utilizzato nella ricerca. Gli embrioni vengono oggi prodotti comunemente nelle cliniche dove si pratica la fecondazione artificiale, e quelli che non vengono impiantati in un utero, nel caso non vengano donati per la ricerca, sono distrutti.

Un embrione umano cinque giorni dopo la fecondazione.

Il trasferimento in utero di embrioni sperimentali, tuttavia, deve soddisfare un diverso criterio etico e di sicurezza, poiché tale atto dischiude il loro potenziale di svilupparsi in un essere umano. Si deve poter dimostrare che qualsiasi manipolazione su un embrione destinato a svilupparsi sia sicura e porti benefici inequivocabili per la persona che ne deriverà.

È chiaro che la clonazione di esseri umani non soddisferebbe questo standard, e personalmente dubito che mai lo farà. Ecco perché ho proposto una moratoria volontaria sulla clonazione a fini riproduttivi umani, una posizione che è stata sostanzialmente condivisa da tutti gli scienziati statunitensi che verosimilmente potevano pensare a una simile attività.

Nei primi mesi di quest'anno, i NIH hanno annunciato che saranno disposti a finanziare ricerche su linee di cellule staminali embrionali ottenute grazie a finanziamenti provenienti da altre fonti. La decisione è stata presa in considerazione del potenziale biologico di queste cellule. Una volta ottenute - o da un embrione naturale, o addirittura da un embrione prodotto mediante il trasferimento nucleare di cellule somatiche (come viene descritto nel testo) - le cellule staminali embrionali non sono più equivalenti a un embrione, per quanto riguarda le capacità di sviluppo.

Più specificamente, per coltivare in provetta cellule staminali, si deve rimuovere il rivestimento esterno della blastocisti originaria. Queste cellule eliminate sono essenziali per lo sviluppo della placenta, che nutre il frutto del concepimento e ne evita il rigetto da parte del sistema immunitario materno. Sottraendole alla blastocisti, si elimina ogni possibilità che la massa interna restante possa svilupparsi all'interno di un utero. Le cellule embrionali staminali forniscono una fonte di tessuti capaci di differenziamento, che sono assai utili dal punto di vista medico, ma sono privi dello straordinario potenziale di un embrione integro.

pamminergici. Altre cellule hanno sintetizzato una molecola presente in una diversa classe di neuroni. Per di più, le cellule dell'innesto hanno sviluppato prolungamenti che assomigliavano alle lunghe ramificazioni neuronali deputate al trasporto del segnale nervoso, conosciute come assoni; all'interno del cervello, alcune di queste si sono estese fino ai tessuti circostanti.

Non è stato ancora verificato se queste cellule, oltre ad apparire normali, funzionino anche normalmente. Né è chiaro quale fattore di crescita abbia potuto stimolare il trapianto a generare neuroni: sorprendentemente, cellule di tipo nervoso si sono sviluppate anche in innesti effettuati vicino ai reni.

La tecnica per allestire una coltura di cellule embrionali staminali è più complessa quando la fonte cellulare è rappresentata da embrioni di primati, piuttosto che da embrioni di topo. Lo strato più esterno di cellule della blastocisti dei primati non collassa così rapidamente in coltura, cosicché è necessario rimuoverlo artificialmente per evitare che le cellule della massa interna muoiano. Ma i risultati ottenuti negli studi sui topi indicano che, via via che gli scienziati acquisiranno esperienza con le cellule staminali embrionali umane, diventerà possibile stimolarle a produrre, almeno, cellule ematiche, cellule muscolari cardiache e neuroni. Si potrebbero ottenere altri tipi cellulari preziosi dal punto di vista medico, come le cellule delle isole di Langerhans del pancreas, per la cura del diabete; i fibroblasti della pelle, per la cura di ustioni o ferite; i condrociti, per la rigenerazione della cartilagine perduta nell'artrite; e infine, le cellule endoteliali (che formeranno vasi sanguigni), per riparare i vasi danneggiati dall'aterosclerosi.

Sfortunatamente le cellule staminali embrionali possiedono anche un lato oscuro. La mescolanza di tipi cellulari cui danno origine quando vengono inoculate in un topo adulto può costituire un particolare tipo di tumore, denominato teratoma. Prima di usarle a scopi terapeutici, occorrerà essere certi che si siano differenziate a sufficienza da essere incapaci di proliferare in modo non appropriato, o di formare tessuti non desiderati. La purificazione rigorosa di queste cellule rappresenterà un elemento essenziale per la sicurezza del ricevente.

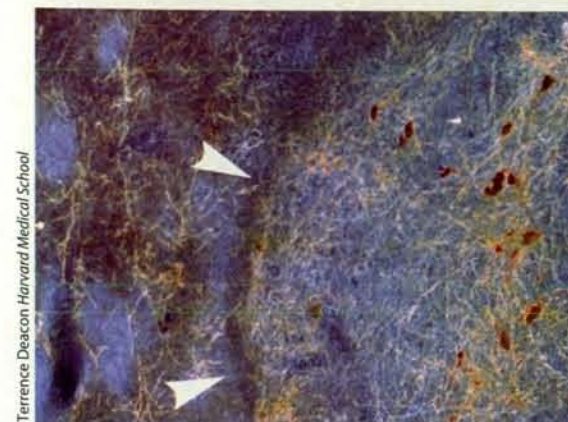
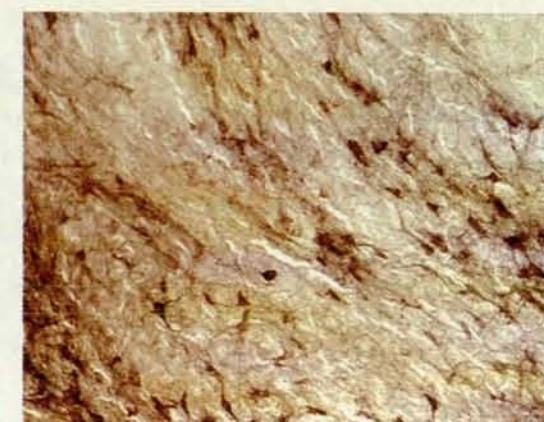
Le cellule che Gearhart ha ottenuto da ovaie e testicoli in via di sviluppo sono a loro volta promettenti da un punto di vista medico. Vengono chiamate cellule germinali embrionali, perché sono derivate dai precursori di spermatozoi e oociti, complessivamente chiamati cellule germinali. Gearhart ha dimostrato che anche queste cellule sono pluripotenti: in coltura possono dar origine a cellule caratteristiche di ciascun foglietto basale embrionale. All'epoca in cui è stato scritto questo articolo, comunque, Gearhart non aveva ancora pubblicato compiutamente ciò che accade quando cellule germinali embrionali vengono inserite sotto la pelle di topi, sicché le informazioni relative al loro potenziale nella formazione dei tessuti erano ancora abbastanza scarse.

Sfide e opportunità

Tutte le cellule differenziate di cui abbiamo discusso finora sarebbero probabilmente utili in medicina in forma di cellule isolate o in sospensione; non devono organizzarsi in un tessuto precisamente strutturato e pluricellulare per svolgere una funzione valida nell'organismo. Questa è una buona notizia, poiché la formazione di un organo è un processo tridimensionale di grande complessità. Gli organi, generalmente, derivano dall'interazione fra tessuti embrionali provenienti da due fonti diverse. I polmoni, per esempio, si formano quando cellule originatesi dal mesoderma embrionale interagiscono con quelle dell'intestino anteriore dell'embrione, che deriva dal foglietto interno. Questo processo stimola le cellule dell'intestino anteriore embrionale a formare ramificazioni che alla fine diventeranno i polmoni. Per i futuri ingegneri tissutali, imparare a guidare le cellule staminali pluripotenti attraverso simili interazioni, con lo scopo finale di costruire interi organi, sarà un compito estremamente difficile. Tuttavia, alcuni ricercatori stanno lavorando per trovare soluzioni proprio a questi problemi.

Un'altra sfida è creare cellule da trapiantare che non vengano riconosciute come estranee dal sistema immunitario del ricevente. In linea di principio, questo scopo potrebbe essere raggiunto modificando geneticamente le cellule staminali embrionali umane in modo da farle funzionare come «donatori universali», compatibili con ogni ricevente. In alternativa si potrebbero creare cellule staminali embrionali geneticamente identiche a quelle del paziente, come nell'ipotetico episodio descritto all'inizio dell'articolo.

La prima soluzione, quella delle cellule «donatori universali», implicherebbe la distruzione o l'alterazione di un cospicuo numero di geni cellulari.

La miosina, proteina presente soprattutto nel muscolo, emette fluorescenza rossa nelle cellule derivate da cellule staminali embrionali di topo (*sopra*). Trapiantate nel muscolo cardiaco di un topo, queste cellule vi si inseriscono perfettamente (*a lato*). Le cellule trapiantate si distinguono perché emettono fluorescenza verde (*a destra*).

Quando cellule staminali embrionali di topo sono introdotte nel cervello di un topo, si formano cellule simili a neuroni (*in marrone e giallo nella foto a sinistra*). L'estensione delle proiezioni nel tessuto (*frecce*) e la produzione di un enzima (*in marrone nella foto a destra*) tipico di alcuni neuroni cerebrali indicano che si tratta in effetti di cellule nervose.

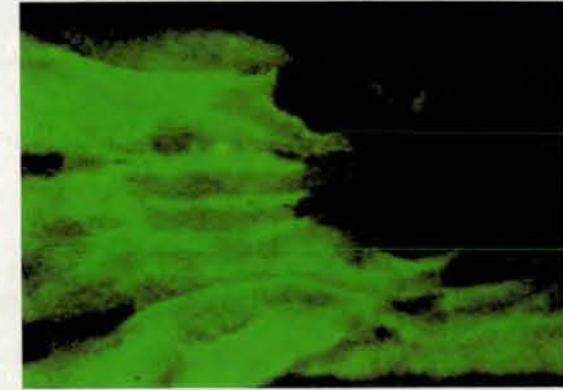
Questi cambiamenti impedirebbero alle cellule di esporre sulla propria superficie esterna proteine che le identifichino come estranee per il sistema immunitario. E di nuovo, causare questo tipo di alterazione potrebbe essere difficile, perché richiederebbe di coltivare le cellule staminali embrionali in condizioni particolarmente dure, soprattutto esponendole a varie fasi di selezione con differenti antibiotici.

La seconda possibilità - produrre cellule che siano geneticamente identiche a tessuti del paziente - significa combinare la tecnologia delle cellule staminali embrionali a una fase fondamentale della clonazione. Utilizzando un capillare di vetro, del diametro di un capello umano, l'operatore dovrebbe trasferire una cellula somatica (cioè non deputata alla riproduzione) - o anche solo il suo nucleo con i relativi geni - in un uovo non fecondato da cui sono stati rimossi i cromosomi. L'uovo verrebbe allora attivato con uno shock elettrico e comincerebbe a svilupparsi contenendo solamente l'informazione genetica della cellula trasferita, o donatrice.

In numerosi studi sul trasferimento nucleare in animali, le cellule provenienti da esemplari adulti sono state usate come donatrici di geni, e le cellule modificate sono state impiantate nell'utero di un animale. Questi esperimenti hanno dato vita alla ormai celebre pecora Dolly e ad alcuni topi e vitelli (si veda l'articolo *Nuovi farmaci con la clonazione* di Ian Wilmut in «Le Scienze» n. 366, febbraio 1999). Per creare cellule adatte al trapianto con questa combinazione di metodi sperimentali, si dovrebbe usare come donatrice una cellula prelevata dal paziente, ma si dovrebbe coltivare l'embrione derivante da essa solo fino allo stadio di blastocisti. A quel punto, l'embrione verrebbe utilizzato per produrre cellule staminali embrionali geneticamente identiche alle cellule del paziente.

Le cellule staminali embrionali umane potrebbero venir impiegate anche in altre applicazioni. Dato che esse possono dare origine a cellule umane in quantità pressoché illimitata, dovrebbero essere estremamente utili per i programmi di ricerche volti a identificare proteine umane rare. Questi progetti richiedono numerosissime cellule per produrre quantità identificabili di una proteina che normalmente è scarsa. E dato che le cellule staminali embrionali assomigliano alle cellule degli embrioni a uno stadio precoce, potrebbero essere impiegate per individuare quei farmaci che possono interferire con lo sviluppo e provocare difetti congeniti.

Infine il ricorso a questo tipo di cellule permette di studiare gli eventi più precoci nello sviluppo umano, a livello sia cellulare sia molecolare, in maniera eticamente accettabile. I problemi morali che sono associati alla sperimentazione sugli embrioni non dovrebbero sorgere, perché le cellule staminali embrionali non sono capaci di formare da sole un embrione (*si veda la finestra a pagina 89*).

Le ricerche di biologia cellulare potrebbero fornire risposte a domande di base che da decenni mettono in imbarazzo gli embriologi: come fanno le cellule embrionali a differenziarsi, e che cosa le spinge a organizzarsi in organi e tessuti? Ciò che abbiamo imparato in proposito su topi, rane, pesci e drosofile riguarda da vicino anche l'uomo. Comprendere questi processi nella nostra stessa specie ci dovrebbe alla fine portare i massimi benefici e la più profonda soddisfazione.

ROGER A. PEDERSEN è professore di ostetricia, ginecologia e scienza della riproduzione all'Università della California a San Francisco. Da trent'anni studia svariati aspetti dell'embriologia dei mammiferi. I suoi interessi attuali includono il ruolo dei meccanismi di riparazione del DNA nelle prime fasi dello sviluppo, la formazione e l'organizzazione dei vari tipi cellulari nell'embrione precoce e la differenziazione delle cellule staminali embrionali. La posizione di Pedersen sulla clonazione di esseri umani può essere letta nel sito Internet http://www.faseb.org/opar/cloning.moratorium.html

PEDERSEN ROGER A., *Studies of In Vitro Differentiation with Embryonic Stem Cells* in «Reproduction, Fertility and Development», 6, n. 5, 1994.

KLUG MICHAEL G. e altri, *Genetically Selected Cardiomyocytes from Differentiating Embryonic Stem Cells Form Stable Intracardiac Grafts* in «Journal of Clinical Investigation», 98, n. 1, luglio 1996.

DEACON T. e altri, *Blastula-Stage Stem Cells Can Differentiate into Dopaminergic and Serotonergic Neurons after Transplantation* in «Experimental Neurology», 149, pp. 28-41, gennaio 1998.

KENNEDY M. e altri, *A Common Precursor for Primitive Erythropoiesis and Definitive Haematopoiesis* in «Nature», 386, pp. 488-493, 3 aprile 1998.

THOMSON J. A. e altri, *Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts* in «Science», 282, pp. 1145-1147, 6 novembre 1998.

Terapie a base di cellule incapsulate

Un metodo radicalmente nuovo per il trattamento di molte malattie associa cellule vive a membrane sintetiche che le difendono dagli attacchi immunitari

di Michael J. Lysaght e Patrick Aebischer

IMPIANTO

MEMBRANA SINTETICA
MATRICE DI SUPPORTO
CELLULA DI VITELLO
SIGILLO
PORI
SECREZIONE DI ANALGESICI
SOSTANZE NUTRITIVE E OSSIGENO
MOLECOLA IMMUNITARIA
CELLULA IMMUNITARIA
LIQUIDO CEREBROSPINALE
MIDOLLO SPINALE
IMPIANTO
FILO PER L'ESTRAZIONE

Roberto Osti

Per dare sollievo a chi soffre di dolore cronico si sta studiando un impianto di cellule all'interno del canale vertebrale. Un sottile tubo di plastica, lungo alcuni centimetri, contiene cellule di vitello in grado di produrre analgesici naturali. Idealmente, queste sostanze filtreranno dall'impianto attraverso minuscoli pori della plastica, diffondendo alle cellule nervose del midollo spinale e bloccando i segnali dolorosi diretti al cervello. I pori permetteranno anche a sostanze nutritive di piccole dimensioni e all'ossigeno di entrare nell'impianto, ma non consentiranno l'accesso alle componenti del sistema immunitario che normalmente distruggono le cellule estranee. Un filo esterno consente di rimuovere l'impianto.

Nel 1994 un uomo affetto da dolori incoercibili divenne uno dei primi volontari che si sottoposero a un tipo di trattamento completamente nuovo: l'inserimento, tramite intervento chirurgico, di un tubicino di plastica nella colonna vertebrale. Il tubicino sigillato, lungo cinque centimetri e sottile come il filo di una normale graffetta fermacarte, incapsulava cellule di vitello in grado di liberare un cocktail di sostanze antidolorifiche.

Se tutto avesse funzionato come previsto, gli antidolorifici avrebbero dovuto fuoriuscire dal tubicino attraverso minuti pori e diffondersi nel midollo spinale. Allo stesso tempo dal liquido cerebrospinale circostante sarebbero penetrate nella capsula sostanze nutritive e ossigeno per mantenere in vita le cellule; l'involucro esterno della capsula avrebbe tuttavia impedito l'ingresso a cellule e molecole di grandi dimensioni, come gli anticorpi del sistema immunitario, che dunque non avrebbero potuto attaccare e distruggere le cellule bovine.

Scopo ultimo di questa procedura era quello di alleviare il dolore, interrompendo il flusso di segnali che dal midollo spinale raggiungono i centri del dolore localizzati ai livelli superiori dell'encefalo. Lo studio del 1994 aveva lo scopo di stabilire se le cellule impiantate potessero sopravvivere e rilasciare per mesi le sostanze ad attività analgesica. Così fu. Successi analoghi ottenuti in seguito in diversi pazienti hanno giustificato una importante sperimentazione clinica, tuttora in corso, per valutare la possibilità di un controllo diretto del dolore.

Ma i risultati hanno avuto implicazioni più ampie, alimentando un crescente ottimismo nei confronti di questo nuovo intervento terapeutico che, con l'impiego di cellule vive protette da membrane sintetiche, potrebbe migliorare il trattamento di tutta una serie di patologie. A cinque anni di distanza, l'entusiasmo sollevato da questa strategia (chiamata terapia con cellule incapsulate, terapia di immunoisolamento o terapia bioibrida) sembra interamente giustificato. Oggi è in fase di sperimentazione controllata sull'uomo, coinvolgendo un gran nunero di pazienti e di centri sanitari, anche un sistema bioibrido di supporto per il fegato. Terapie di immunoisolamento per varie altre patologie - fra le quali vi sono malattie neurodegenerative (come il morbo di Parkinson e la corea di Huntington), nonché emofilia, anemia e ritardo nella crescita - stanno per essere sperimentate su piccoli gruppi di pazienti o su animali. Trattamenti per la degenerazione maculare - una comune causa di cecità - e per altre malattie degli occhi hanno cominciato a essere applicati nei roditori.

La maggior parte delle applicazioni proposte prevede l'impianto di cellule incapsulate in specifici siti dell'organismo. Alcune, come il sistema di supporto per il fegato, incorporerebbero invece cellule e membrane in apparecchiature esterne, come accade con i sistemi per la dialisi renale.

La terapia di immunoisolamento è interessante in quanto non presenta i considerevoli svantaggi dell'impianto di cellule libere. Come queste ultime, le cellule incapsulate in membrane possono teoricamente svolgere funzioni divenute deficitarie in seguito a processi patologici che hanno leso o distrutto cellule dell'organismo. Le cellule incapsulate possono inoltre svolgere funzioni «in più», come nel caso del controllo del dolore. Si possono persino ipotizzare terapie geniche con cellule geneticamente modificate in modo da secernere proteine codificate da geni appositamente introdotti.

Le cellule libere sono un facile bersaglio per il sistema immunitario, a meno che non siano state prelevate dallo stesso ricevente o da un gemello identico. Per questo i pazienti devono essere trattati con farmaci immunosoppressori. Viceversa, bloccando meccanicamente l'attacco immunitario, le cellule incapsulate in membrane plastiche potrebbero evitare il ricorso a questi trattamenti, che predispongono a infezioni e a insufficienza renale e aumentano il rischio per certi tipi di cancro (linfoma).

La protezione dagli attacchi immunitari fornita dalle membrane sintetiche dovrebbe anche consentire il trapianto nell'uomo di cellule prelevate da animali (xenotrapianto); se non incapsulate, esse sono inutilizzabili perché gli immunosoppressori esistenti non ne evitano efficacemente il rigetto. D'altra parte, l'uso di cellule animali potrebbe alleviare la carenza di donatori umani di tessuti. Infine, a differenza delle cellule libere, le cellule impiantate entro una capsula in plastica possono essere recuperate facilmente, in caso di necessità.

Una intuizione fortunata

Gli attuali tentativi di incapsulare cellule a scopo terapeutico devono la loro esistenza a idee proposte a metà degli anni settanta da William L. Chick. Questi, allora al Joslin Research Laboratory di Boston, si dedicava alla ricerca di una cura per il diabete insulino-dipendente (di tipo I), che generalmente colpisce i giovani. Questa malattia insorge quando il pancreas cessa di produrre insulina, un ormone che normalmente viene rilasciato in quantità bilanciata per regolare la concentrazione di glucosio nel sangue. Iniezioni quotidiane di insulina mantengono in vita i pazienti, ma la modalità di somministrazione non somiglia molto alla secrezione naturale di insulina. Pertanto, i tessuti possono essere danneggiati dall'eccesso di glucosio: col trascorrere degli anni, questo eccesso può portare a complicanze quali cecità e insufficienza renale.

Chick ipotizzò che l'impianto di capsule sintetiche contenenti isole pancreatiche - i grappoli di cellule che secernono l'insulina - potesse fornire l'ormone in maniera corretta, senza richiedere la somministrazione di immunosoppressori. L'uso di isole pancreatiche di suino (allora la principale fonte di insulina) avrebbe garantito, inoltre, una grande disponibilità di cellule.

Studi sui roditori condotti a metà degli anni settanta e in seguito indicarono che l'intuizione era corretta. Sfortunatamente alcuni ostacoli tecnici hanno finora impedito alla terapia di immunoisolamento di concretizzare le proprie potenzialità nella cura del diabete. Chick è morto nel 1998 senza vedere la realizzazione di ciò che aveva proposto; le sue idee pionieristiche hanno però portato a grandi progressi su altri fronti.

Cytotherapeutics

La sezione ingrandita di un impianto tubolare vuoto mostra la struttura «schiumosa» della membrana.

Configurazioni creative

Oggi esiste una varietà di sistemi con cellule incapsulate. Tutti, comunque, includono gli stessi elementi base: cellule (di norma quelle che secernono sostanze utili), una matrice che fa da scudo alle cellule e nel contempo ne assicura la sopravvivenza, e una membrana porosa. Oggi si sa che le cellule di un impianto funzionerebbero male o morirebbero se fossero lontane più di 500 micrometri (0,5 millimetri) da un vaso sanguigno o da un'altra fonte di nutrimento. I sistemi vascolari, che deviano la circolazione del sangue dal paziente in un tubicino di plastica e poi la riportano al sistema circolatorio, sono stati i primi a essere sperimentati (per la correzione del diabete nei roditori).

Le cellule secretorie sono poste in una camera chiusa che circonda un segmento leggermente poroso del tubo; circolando nel dispositivo, il sangue può assorbire sostanze terapeutiche secrete dalle cellule, fornendo al contempo ossigeno e sostanze nutritive. Se nella camera vi sono isole pancreatiche, esse cederanno insulina in rapporto alla concentrazione di glucosio nel sangue. Per altre applicazioni, si possono scegliere cellule che secernono un prodotto a livelli costanti.

Questo tipo di congegni potrà essere realizzato

in forma impiantabile, ma troverà probabilmente il maggior numero di applicazioni in apparecchiature extracorporee, da ambulatorio, perché gli impianti interni richiedono un intervento chirurgico invasivo e la somministrazione protratta di anticoagulanti per prevenire la formazione di coaguli nel tubo. Inoltre, l'eventuale rottura del tubo impiantato potrebbe essere causa di emorragie interne.

Cercando metodi meno invasivi, alla fine degli anni settanta, alcuni ricercatori hanno introdotto la «microincapsulazione». Per formare microcapsule si pone una singola isola pancreatica o alcune migliaia di cellule in una goccia di soluzione acquosa contenente polimeri dotati di una leggera carica elettrica; si bagna poi la goccia in una soluzione di polimeri di carica opposta. Reagendo, i polimeri rivestono con una pellicola la goccia di cellule e liquido, del diametro di 500 micrometri circa.

Le microcapsule, facili da produrre e preziose per il lavoro sperimentale, sono tuttavia inadatte all'impiego nell'uomo. Intanto, sono molto fragili: una volta poste in sito, difficilmente possono essere recuperate e rimosse, un grave problema nel caso vi siano effetti indesiderati. Per di più, il volume di microcapsule necessario per trattare una patologia potrebbe essere troppo grande per adattarsi convenientemente al sito prescelto per l'impianto.

La forma più adatta all'impiego nell'uomo sembra essere quella delle macrocapsule preformate: unità inizialmente vuote che vengono caricate con una matrice e con tutte le cellule necessarie al trattamento. Alcune macrocapsule sono dischi della grandezza di una monetina; altre sono piatte e strette, come il bastoncino che mantiene rigido il collo di una camicia. Normalmente, comunque, le macrocapsule destinate all'uomo prendono la forma di un tubo sigillato, o capillare, lungo diversi centimetri e di diametro fra 0,5 e 1 millimetri.

Le macrocapsule sono di gran lunga più durevoli e resistenti delle microcapsule a goccia; se ne può verificare la tenuta prima dell'impianto e si può programmarne la ricarica in loco, nell'organismo. Sono anche relativamente facili da recuperare. Il loro principale limite è il numero di cellule che possono ospitare: fino a circa 5 milioni per il tubicino e fino a 50 o 100 milioni per il disco o la lamina piatta. Quantità adeguate a molte applicazioni, ma non a tutte. Se venissero ingrandite, le capsule correrebbero il rischio di piegarsi e di rompersi. Inoltre, ai margini delle regioni che si piegano si agevola la formazione di zone fibrotiche che possono ostacolare il flusso da e verso le cellule incapsulate.

I produttori di *shunt*, microcapsule e macrocapsule mirano a ottenere membrane con pori che consentano la diffusione di molecole di peso molecolare fino ai 50 000 dalton. Pori di queste dimensioni sono abbastanza piccoli per bloccare il passaggio delle cellule immunitarie e della maggior parte delle molecole immunitarie, ma sono sufficientemente ampi per consentire l'afflusso di sostanze nutritive e di ossigeno e l'efflusso delle proteine secrete dalle cellule impiantate. Nella realtà, però, le membrane presentano inevitabilmente una serie di pori di diverse dimensioni: in questo modo alcune molecole del sistema immunitario riescono a passare attraverso la membrana e a raggiungere le cellule. Fortunatamente, il fenomeno non pregiudica la maggior parte degli impianti.

Cellule «su misura»

Fino ai tardi anni ottanta, la maggior parte dei dispositivi bioibridi si basava su cellule primarie: ossia prelevate direttamente dal tessuto del donatore. Le cellule primarie sono utili per studi su piccoli animali, ma può essere problematico ottenerne le quantità necessarie per animali di grande taglia (incluso l'uomo) o per numerosi riceventi. E poiché ogni donatore ha la sua storia, garantire la sicurezza delle cellule primarie può essere un compito di enorme difficoltà. All'inizio degli anni novanta, dunque, alcuni gruppi di sperimentatori cominciarono a lavorare su particolari linee cellulari.

Queste linee sono composte da cellule «immortali», capaci cioè di replicarsi indefinitamente: esse si moltiplicano rapidamente in coltura senza perdere la capacità di svolgere funzioni specializzate, come la secrezione di sostanze utili. Molte cellule primarie proliferano difficilmente in coltura o presentano altri svantaggi; pertanto, per produrre una linea cellulare, è spesso necessario modificare le versioni di partenza. Tuttavia, una volta stabilite, le linee cellulari possono costituire una risorsa inesauribile di cellule tutte uguali per il trapianto.

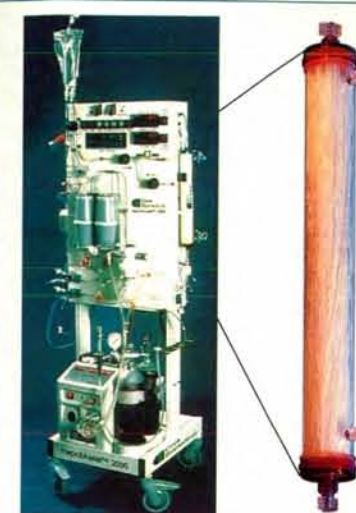
La potenziale utilità delle linee cellulari per le terapie con cellule incapsulate divenne chiara nei test su animali che noi e altri colleghi abbiamo eseguito a partire dal 1991. La nota linea PC-12, ricavata dal feocromocitoma (un tumore del surrene) di un roditore, aveva la capacità di secernere alti livelli di dopammina, molecola carente nel cervello di pazienti con morbo di Parkinson. Per saggiare le possibilità terapeutiche di impianti contenenti queste cellule, impiantammo alcuni tubuli nel cervello di diversi animali nei quali erano state chimicamente danneggiate le cellule che producono dopammina, così da indurre i sintomi del Parkinson. In molti soggetti, compresi primati non umani, la procedura ha alleviato i sintomi in maniera evidentissima.

È da notare che le cellule non hanno proliferato incontrollatamente fino a forare le capsule: hanno rimpiazzato le cellule morte, ma senza permettere alla popolazione cellulare di eccedere la capacità dell'impianto. Gli studi hanno anche attenuato il timore che, qualora fossero sfuggite, le cellule rese immortali avrebbero inevitabilmente generato nuclei cancerosi. L'immortalità non è che un passo sulla strada verso il cancro; per essere veramente maligne, le cellule devono acquisire la capacità di invadere i tessuti circostanti, di formare un sistema di vasi che le riforniscano di sangue e di migrare in siti lontani. La formazione di tumori è un possibile rischio nel caso di trapianti di cellule rese immortali fra individui della stessa specie, ma i trapianti fra specie diverse danno meno preoccupazioni: cellule PC-12 di ratto non incapsulate non hanno generato tumori nel cervello di primati. Di fatto, esse spesso non sopravvivono; il sistema immunitario del ricevente le distrugge rapidamente.

Il lavoro sulle cellule PC-12 non venne proseguito su pazienti umani di Parkinson, forse perché fu data la precedenza ad altre promettenti terapie; tuttavia gli studi mostrarono l'utilizzabilità di queste linee cellulari nelle terapie di immunoisolamento.

Un promettente metodo di supporto al fegato

Non tutti i sistemi con cellule incapsulate sono impianti. I sistemi di supporto al fegato che si stanno attualmente studiando funzionano al di fuori dell'organismo. Il loro scopo è di permettere la sopravvivenza dei pazienti colpiti da insufficienza epatica fino a quando non si renda disponibile un organo compatibile per il trapianto. L'apparecchio fotografato a destra e disegnato qui sotto è stato messo a punto da un gruppo diretto da Claudy J. P. Mullon del Circe Biomedical di Lexington (Massachusetts) e da Achilles A. Demetriou del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles.

L'apparecchio estrae il sangue dal paziente e pompa il componente fluido (il plasma) attraverso una colonna di carbone vegetale (che serve a rimuovere alcune tossine) e un'unità che lo arricchisce di ossigeno, prima di farlo arrivare in una camera contenente epatociti sani prelevati da maiali. In questa camera (*nel dettaglio*) il plasma scorre attraverso tubi leggermente porosi, circondati da epatociti. Le tossine presenti nel plasma diffondono alle cellule, che le convertono in sostanze non nocive. Una volta purificato, il plasma lascia la camera e viene ricombinato con le cellule ematiche; il sangue torna poi al paziente.

Circe Biomedical (*apparecchiatura*); Sam Ogden (*dettaglio*)

Roberto Osti

I successi ottenuti aprirono anche la via all'uso di cellule geneticamente modificate, in quanto le cellule capaci di proliferare incorporano facilmente altri geni e producono le proteine da essi codificate. In altre parole, si vide che la tecnologia dell'immunoisolamento offriva anche una nuova via alla terapia genica. A questo scopo si dovrebbero introdurre geni per proteine utili in linee cellulari in grado di sintetizzare le molecole stesse, e le cellule dovrebbero poi essere incapsulate in impianti.

Frequentemente, i protocolli delle terapie geniche prevedono il prelievo di cellule dal paziente, l'introduzione in esse dei geni desiderati, la moltiplicazione in coltura delle cellule così modificate e il loro reinserimento nell'organismo del paziente con la speranza che le proteine codificate vengano prodotte nelle quantità necessarie. La produzione delle sostanze volute da parte delle cellule ingegnerizzate e incapsulate può essere misurata prima dell'impianto nel paziente; inoltre le capsule potranno essere rimosse facilmente, in caso di necessità.

Un problema irrisolto è se le linee cellulari da incapsulare debbano essere tratte dall'uomo o da animali. Le cellule primarie, prelevate da donatori, quasi sempre sono di origine animale, perché i tessuti umani donati scarseggiano. Alcuni ricercatori preferiscono anzi le linee cellulari di origine animale perché, se accidentalmente tali cellule fuoriuscissero dalle capsule, essendo totalmente estranee verrebbero subito distrutte dal sistema immunitario.

Per ottenere le proteine umane desiderate, si po-

trebbero ovviamente inserire in cellule animali gli opportuni geni umani. Altri preferiscono linee cellulari di origine umana sia perché le cellule umane incapsulate tendono a conservarsi meglio, sia perché non si rischia che agenti patogeni animali vengano trasferiti all'uomo. Per aumentare la sicurezza, le linee cellulari umane potrebbero essere modificate in modo da indurre un rapido riconoscimento immunitario in caso di rottura delle capsule.

Le cellule incapsulate, geneticamente modificate o no, spesso servono essenzialmente come strumenti per somministrare proteine terapeutiche. Ma queste si possono anche somministrare per iniezione. Perché, allora, ricorrere all'impianto di cellule?

La terapia con cellule incapsulate può essere molto vantaggiosa quando l'inoculazione diretta non permette di raggiungere la concentrazione necessaria nel sito bersaglio, come avviene nel caso di un tumore o qualora occorra superare la barriera ematoencefalica (un filtro naturale che blocca molte sostanze trasportate dal sangue, impedendo loro di pervenire al cervello e al midollo spinale). Le cellule incapsulate potrebbero anche essere utili quando la proteina voluta è troppo instabile per essere preparata come farmaco, ovvero quando è importante riprodurre un andamento naturale della sintesi di proteina (come nel caso del diabete).

Patrick Aebischer

Questo tubicino contenente cellule di criceto è stato rimosso dalla colonna vertebrale di un soggetto umano dopo 17 settimane. Al momento dell'estrazione, le cellule secernevano ancora una proteina ad azione terapeutica e la membrana incapsulante non presentava alcun danno. Questi risultati fanno sperare che impianti contenenti cellule prelevate da specie non umane possano funzionare per lunghi periodi.

Studi sull'uomo

Le linee cellulari geneticamente modificate probabilmente predomineranno nei congegni bioibridi del futuro. Ma alcune applicazioni che coinvolgono cellule primarie, essendo state studiate più a lungo, hanno già raggiunto le fasi più avanzate della sperimentazione clinica. Un esempio, messo a punto da noi e dai nostri collaboratori, è il trattamento per il dolore cronico già descritto. Otteniamo le cellule per gli impianti dalle ghiandole surrenali di vitelli allevati in condizioni estremamente controllate. Certi componenti di queste ghiandole - le cellule cromaffini – sono in grado di sintetizzare e liberare catecolammine e altre sostanze di effetto analgesico. Dopo la purificazione accurata di circa tre milioni di queste cellule, le inseriamo in fibre cave, sigillate alle estremità, legate a un filo (per poterle recuperare) e le impiantiamo, con una procedura minimamente invasiva, nella colonna vertebrale.

Quando, a metà degli anni novanta, i chirurghi che collaboravano con noi videro che tali impianti potevano funzionare per mesi nei pazienti, si resero conto che questa metodologia consentiva un buon controllo del dolore. Molti pazienti riportarono un miglioramento significativo della qualità della vita e una riduzione nell'uso della morfina. Ma questi esperimenti non includevano un gruppo di confronto che ricevesse un placebo (per esempio, una capsula vuota), sicché non potevamo essere certi che il trattamento fosse veramente affidabile. La sperimentazione clinica allargata ora in corso coinvolge più di 100 pazienti ed è progettata in modo specifico a valutare il sollievo dal dolore. Responsabile dell'esperimento è Moses B. Goddard della CytoTherapeutics di Lincoln (nel Rhode Island).

A prescindere dal risultato finale, i dati che possediamo già dimostrano che le cellule immunoisolate di origine animale possono sopravvivere per mesi nel sistema nervoso centrale di soggetti che non assumono alcun farmaco immunosoppressore. Viceversa, nessun organo animale trapiantato nell'uomo senza previo incapsulamento è sopravvissuto, anche quando il trapianto si accompagnava a un'aggressiva terapia con immunosoppressori.

Anche il dispositivo che integra il funzionamento del fegato fa affidamento su cellule prelevate direttamente da animali. In un fegato sano, gli epatociti assorbono le tossine e le demoliscono riducendole a forme innocue. Quando il fegato non svolge più questa funzione, le tossine possono accumularsi fino a livelli letali. Il trapianto di fegato può salvare i pazienti, ma purtroppo molti muoiono prima che si trovi un donatore compatibile. I sistemi epatici bioibridi allo studio mirano a tenere in vita i pazienti fino al reperimento di un donatore adatto.

Questa terapia di «ponte verso il trapianto» richiede un dispositivo per la circolazione extracorporea. Essenzialmente, il sangue del paziente è pompato in una camera chiusa nella quale un segmento semiporoso del tubo che trasporta il sangue è circondato da una sospensione di epatociti di maiale. Gli epatociti assorbono le tossine dal torrente sanguigno e le degradano, in modo che il sangue purificato torni all'organismo e riprenda la sua circolazione. Contrariamente all'impianto antidolorifico, in cui si somministrano alcuni milligrammi di cellule destinate a funzionare continuativamente per mesi o anni, l'apparecchiatura per il sostegno epatico può ospitare dai 20 ai 200 grammi di epatociti purificati utilizzati per 6-24 ore per volta.

In uno studio iniziale ristretto a 40 pazienti con insufficienza epatica allo stadio terminale, l'apparecchiatura funzionò come si era sperato. Quel risultato, riportato nel 1998, ha aperto la strada a una sperimentazione controllata più estesa in preparazione negli Stati Uniti e in Europa. Le aspettative ci sono e si hanno ragioni per credere che in particolari circostanze, come nell'insufficienza epatica da eccessiva assunzione di acetaminofene, il fegato possa rigenerarsi senza dover ricorrere al trapianto. Tuttavia l'ottimismo deve essere temperato dall'esperienza: precedenti tentativi di mettere a punto sistemi di supporto per il fegato che hanno avuto successo nei test iniziali, si sono poi rivelati deludenti in esperimenti allargati.

Per tutte le applicazioni finora discusse, è necessario tenere presente la possibilità che geni provenienti da virus animali non ancora noti possano nascondersi nelle cellule prelevate e causare pericolose infezioni nel ricevente. (Rigorosi metodi di screening assicurano che non possa venire trasmesso alcun agente patogeno già conosciuto.) Fortunatamente le capsule sintetiche dovrebbero costituire una formidabile barriera alla trasmissione di virus animali e, finora, nessun paziente ha acquisito un'infezione, anche benigna, dalle cellule impiantate. Nonostante ciò, i ricercatori sono guardinghi e non trascurano la possibilità, per quanto poco realistica, di una diffusione di virus sconosciuti.

Benché meno avanzati, sono cominciati anche esperimenti di terapia genica nell'uomo. Due piccoli studi si concentrano su patologie del sistema nervoso centrale. La prima prova clinica con cellule incapsulate modificate geneticamente riguardava la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), una malattia neurodegenerativa che si manifesta con la distruzione dei nervi spinali che controllano i muscoli. Nel 1996 sei pazienti hanno ricevuto impianti contenenti una linea cellulare - ricavata da cellule del rene di neonato di criceto - nella quale era stato inserito il gene per una proteina chiamata fattore neurotrofico di derivazione ciliare (*Ciliary-Derived Neurotrophic Factor* o CNTF). Questo gene era stato scelto in quanto precedenti studi avevano indicato che il fattore era in grado di ritardare il deterioramento dei neuroni che normalmente risultano distrutti nei pazienti di SLA. Il protocollo era molto simile a quello usato contro il dolore cronico: un piccolo impianto a tubicino riempito di cellule fu impiantato nella colonna vertebrale.

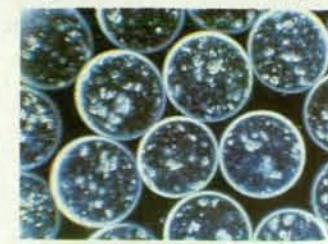
Lo studio verificò che le cellule riuscivano a sopravvivere e a liberare quantità potenzialmente terapeutiche di CNTF per i tre mesi dell'esperimento. Il trattamento però non sembrò ritardare la progressione della malattia; va tuttavia ricordato che il test era eseguito su un numero troppo ristretto di soggetti e per una durata troppo breve per essere particolarmente significativo a questo riguardo. L'esperimento ha indicato comunque che, identificati il gene o la miscela di geni adatta al trattamento della SLA, le cellule incapsulate potrebbero essere un buon mezzo per far pervenire le sostanze da essi specificate al sistema nervoso centrale.

Impianti contenenti la stessa linea cellulare stanno ora per essere valutati in pazienti con corea di Huntington, una malattia degenerativa che progressivamente uccide certi neuroni cerebrali. Questa volta, comunque, le capsule sono state posizionate nel cervello, e precisamente nelle cavità piene di liquido cerebrospinale che prendono il nome di ventricoli cerebrali. Questo protocollo di terapia genica è condotto a Parigi e la sua applicazione è appena cominciata. È iniziato anche un buon numero di esperimenti su animali allo scopo di valutare tecniche di immunoisolamento per la somministrazione di terapia genica; parecchi di essi sono elencati nella tabella a pagina 98.

La particolare sfida del diabete

Se la ricerca sull'immunoisolamento sta sviluppandosi bene in molte aree, come mai nessuno, dopo oltre 20 anni di tentativi, è ancora riuscito a perfezionare un procedimento di incapsulamento di isole pancreatiche per curare il diabete?

Dal 1977, quando Chick e colleghi trattarono con successo il diabete nei roditori, almeno una decina di gruppi di ricerca in tutto il mondo ha ripetuto quell'esperimento, utilizzando un'ampia serie di tipi di impianti in vari modelli animali della malattia. Ma la terapia di immunoisolamento basata sulle isole pancreatiche non funzionò altrettanto bene nella maggior parte delle specie più grandi, come cani e scimmie, e nell'uomo. I risultati positivi sono sempre casi singoli. Inoltre, a un più attento esame, molti dei successi riportati sono stati raggiunti solo con l'aiuto di immunosoppressori o di iniezioni di insulina.

Gran parte delle difficoltà deriva dal puro e semplice numero di isole pancreatiche richieste per gli animali più grandi e per l'uomo: circa 700 000,

I sistemi a cellule incapsulate variano per dimensioni e forma. Le microcapsule sono minute bolle di plastica contenenti cellule e liquido. Le macrocapsule, della lunghezza di alcuni centimetri, sono prestampate e poi riempite con cellule e una matrice di supporto. Il «picciuolo» all'estremità dell'impianto è un'apertura per il riempimento, che viene rimossa prima dell'inserimento. La «coda» blu sul dispositivo in basso fa parte del filo per l'estrazione. Nei dispositivi più grandi il sangue passa attraverso un tubo di plastica, un segmento del quale è circondato dalla camera che contiene le cellule (in forma di anello); il modello qui mostrato è impiantabile. I disegni sulla destra mostrano le dimensioni reali.

Sam Ogden (*fotografie*); Laurie Grace (*sagome*); strumenti cortesia di Patrick Aebischer (*microcapsule*); Theracyte (*macrocapsula in alto*); Cytotherapeutics (*macrocapsula in basso*); Circe Biomedical (*dispositivo a flusso interno*)

Applicazioni di terapia genica in corso di studio

Patologia	Prodotto genico	Situazione
Sclerosi laterale amiotrofica (SLA)	Fattore neurotrofico di derivazione ciliare (CNTF), una proteina che impedisce la degenerazione dei neuroni	L'impianto nella colonna vertebrale ha superato la sperimentazione di fase I nell'uomo (in cui si valuta la sicurezza in un piccolo numero di soggetti)
Corea di Huntington	CNTF	L'impianto in un ventricolo cerebrale è nella fase I della sperimentazione sull'uomo
Morbo di Parkinson	Fattore neurotrofico di derivazione gliale (GDNF), una proteina che protegge i neuroni secretori di dopammina	L'impianto in un ventricolo cerebrale è allo studio nei primati non umani
Anemia	Eritropoietina (EPO), una proteina che stimola la produzione di globuli rossi	L'impianto sottocutaneo è allo studio in primati non umani e in roditori
Emofilia	Fattore VIII o fattore IX, proteine importanti per la coagulazione del sangue	L'impianto sottocutaneo è allo studio in cani e roditori
Nanismo	Ormone della crescita (HGH), una proteina che stimola lo sviluppo corporeo	L'impianto sottocutaneo è allo studio in maiali e roditori
Diabete di tipo II (non insulino-dipendente)	Peptide-1 glucagone-simile (GLP-1), una proteina che stimola la secrezione di insulina	L'impianto sottocutaneo è allo studio in roditori
Degenerazione maculare	CNTF	L'impianto oculare è allo studio in roditori

Le patologie elencate sono alcune fra quelle che potrebbero essere trattate con impianti di cellule incapsulate modificate geneticamente. Le cellule impiantate, dotate del gene che codifica per una proteina ad azione terapeutica, possono potenzialmente sintetizzare la sostanza utile a tempo indefinito e, spesso, proprio nel sito dell'organismo dove è più necessaria.

contenenti quasi due miliardi di cellule «beta» che producono insulina, un quantitativo 1000 volte superiore, per volume, a quello degli impianti clinici finora eseguiti con successo. Nei ratti il diabete può essere trattato con circa 500 isole pancreatiche, che generalmente i tecnici estraggono manualmente dal pancreas di donatori. Prelevare a mano 700 000 isole pancreatiche è impossibile, e le tecniche semiautomatiche non sono ancora in grado di isolare in modo accettabile i quantitativi richiesti. Inoltre, nel pancreas ciascuna isola pancreatica ha un rifornimento sanguigno suo proprio; le isole pancreatiche soffrono nell'ambiente «asfittico» delle capsule, dove l'irrorazione è scarsa. Per queste e altre ragioni siamo d'accordo con coloro che hanno concluso che un pancreas semiartificiale impiantato, basato su isole pancreatiche incapsulate, rimarrà molto probabilmente un obiettivo difficilmente raggiungibile per l'immediato futuro.

Una nuova proposta, però, potrebbe consentire di superare l'*impasse*. Usando sofisticati metodi, tre gruppi di ricerca stanno sviluppando linee cellulari che secernono insulina in risposta agli stessi complessi segnali che inducono la secrezione di insulina nel pancreas sano. L'obiettivo è quello di creare cellule che producano più insulina delle cellule beta naturali (così che ne servano di meno) e che siano adatte a sopravvivere nell'ambiente «povero» di un impianto. Cinque anni fa l'ottenimento di cellule di questo tipo sarebbe stato considerato impossibile, ma i recenti progressi della biologia molecolare e cellulare sono stati straordinari.

Ci aspettiamo di veder sperimentare in grandi animali linee cellulari insulino-secretrici sensibili al glucosio entro cinque anni al massimo. E siamo certi che alcune di quelle linee arriveranno rapidamente alla sperimentazione clinica. Alcuni esperti ritengono che questa previsione sia troppo cauta, mentre altri pensano che l'obiettivo richiederà molto più tempo. Ma tutti concordano che un pancreas artificiale o una sua versione bioibrida debba continuare a essere una priorità per la medicina del XXI secolo. Con il progredire delle ricerche, dovrebbero manifestarsi nuove opportunità per l'applicazione della terapia di immunoisolamento. Prevediamo anzi che nei prossimi 20 anni la terapia con cellule incapsulate emergerà dallo stadio sperimentale per assumere un ruolo chiave nel trattamento di alcune delle malattie più ostinate e debilitanti.

MICHAEL J. LYSAGHT e PATRICK AEBISCHER collaborano da tempo allo sviluppo di organi bioibridi. Lysaght è ingegnere biomedico e ha dato molti contributi all'applicazione delle membrane sintetiche in medicina; è docente alla Brown University e presidente del Rhode Island Center for Cellular Medicine. Aebischer, medico e neurologo, si concentra ora sullo sviluppo di applicazioni terapeutiche della medicina molecolare. Dirige la Divisione di ricerche in chirurgia e il Centro per la terapia genica dell'Università di Losanna; fa anche parte del corpo docente del Politecnico federale di Losanna.

AEBISCHER P. e LYSAGHT M. J., *Immunoisolation and Cellular Xenotransplantation* in «Xeno», 3 n. 3, giugno 1995.

LANZA ROBERT P., COOPER DAVID K. e CHICK WILLIAM L., *Gli xenotrapianti* in «Le Scienze» n. 351, novembre 1997.

LANZA ROBERT P., LANGER ROBERT e CHICK WILLIAM L., *Principles of Tissue Engineering*, R. G. Landes Company, 1997.

EMERICH D. F. e altri, *Treatment of Central Nervous System Diseases with Polymer-Encapsulated Xenogeneic Cells* in *Cell Transplantation for Neurological Disorders*, a cura di Thomas B. Freeman e Hakan Widner, Humana Press, 1998.

Cute artificiale: il primo prodotto dell'ingegneria dei tessuti

Lo scorso anno è stato immesso sul mercato il primo sostituto sintetico della cute umana; a mesi sarà disponibile un secondo prodotto analogo. I ricercatori delle società produttrici spiegano come sono arrivati al risultato

La storia di Organogenesis

di Nancy Parenteau

Alla Organogenesis abbiamo realizzato una cute artificiale, Apligraf, che ha la particolarità di essere composta da entrambi gli strati che costituiscono la cute umana, il derma (strato interno) e l'epidermide (strato esterno). Nel maggio 1998 Apligraf è stata approvata come presidio biomedico dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti, diventando il primo prodotto contenente cellule umane viventi a ottenere tale valutazione.

A un certo punto della progettazione di Apligraf, abbiamo dovuto decidere se tentare di ottenere subito l'approvazione per prodotti che erano, in effetti, i precursori di Apligraf - derma ed epidermide separati - oppure se continuare la ricerca per sviluppare un prodotto completo, confidando di riuscirci prima dei nostri concorrenti. Abbiamo puntato su una cute sintetica a due strati in quanto è molto simile alla cute naturale, e si sa da tempo che gli innesti effettuati con quest'ultima funzionano bene. Inoltre il substrato costituito dal derma avrebbe potuto facilitare l'attecchimento dello strato di epidermide. L'obiettivo è stato pienamente raggiunto. L'idea di Apligraf risale ad almeno due decenni fa. Quando lavorava al Massachusetts Institute of Technology, Eugene Bell notò che i fibroblasti - le cellule che formano il derma - possono infiltrarsi in un gel di collagene e trasformarlo in una matrice fibrosa vivente. Il collagene è una componente fondamentale della matrice extracellulare, la «colla» biologica che tiene insieme le cellule. Nel 1981 egli scoprì che i cheratinociti - le cellule dello strato epidermico - crescevano sul substrato del derma e formavano un rudimentale equivalente della cute. Trovò anche che il tessuto così costruito poteva essere innestato su ratti. Organogenesis fu fondata nel 1985 per sfruttare commercialmente la tecnologia ideata da Bell. Io ho dato il contributo delle mie conoscenze sulla biologia dei cheratinociti dal 1986, quando sono entrata nella società.

Eravamo certi che una cute artificiale a due strati avrebbe avuto successo dal punto di vista clinico. Un sostituto temporaneo della pelle, composto da collagene e un altro costituente della matrice extracellulare, era stato creato da John F. Burke, allora allo Shriners' Hospital di Boston, e da Ioannis V. Yannas del MIT ed era risultato efficace, in sperimentazioni cliniche su vittime di ustioni, nel prevenire la deidratazione e nel favorire la guarigione del derma. Inoltre Howard Green della Harvard Medical School aveva escogitato un modo per coltivare foglietti di cellule di epidermide da applicare sulle ustioni.

Apligraf assume la forma della piastra in cui è stato coltivato. Le prove cliniche hanno dimostrato che può favorire la guarigione dei pazienti che soffrono di ulcere venose, le quali sono causate da difetti della circolazione sanguigna negli arti inferiori.

Un ostacolo iniziale fu ottenere collagene adatto alla crescita delle cellule. I fornitori non potevano garantirci una forma di collagene abbastanza pura e con le proprietà richieste. Paul Kemp, della nostra società, e colleghi misero a punto un metodo per ricavare collagene da tendini di bovini; inoltre, idearono una tecnica di sterilizzazione chimica a freddo che elimina ogni contaminazione senza danneggiare il collagene.

Poi i miei colleghi e io cercammo di trovare le condizioni di coltura tali da fornire un numero ottimale di cheratinociti umani viventi. All'epoca, però, i metodi per la coltura di cheratinociti erano coperti da brevetti detenuti da altre società; e, comunque, alcuni aspetti di quelle tecniche non erano adattabili ai nostri scopi. Cercammo dunque di svi-

Cute artificiale: il primo prodotto dell'ingegneria dei tessuti

Lo scorso anno è stato immesso sul mercato il primo sostituto sintetico della cute umana; a mesi sarà disponibile un secondo prodotto analogo. I ricercatori delle società produttrici spiegano come sono arrivati al risultato

La storia di Organogenesis

di Nancy Parenteau

Alla Organogenesis abbiamo realizzato una cute artificiale, Apligraf, che ha la particolarità di essere composta da entrambi gli strati che costituiscono la cute umana, il derma (strato interno) e l'epidermide (strato esterno). Nel maggio 1998 Apligraf è stata approvata come presidio biomedico dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti, diventando il primo prodotto contenente cellule umane viventi a ottenere tale valutazione.

A un certo punto della progettazione di Apligraf, abbiamo dovuto decidere se tentare di ottenere subito l'approvazione per prodotti che erano, in effetti, i precursori di Apligraf - derma ed epidermide separati - oppure se continuare la ricerca per sviluppare un prodotto completo, confidando di riuscirci prima dei nostri concorrenti. Abbiamo puntato su una cute sintetica a due strati in quanto è molto simile alla cute naturale, e si sa da tempo che gli innesti effettuati con quest'ultima funzionano bene. Inoltre il substrato costituito dal derma avrebbe potuto facilitare l'attecchimento dello strato di epidermide. L'obiettivo è stato pienamente raggiunto. L'idea di Apligraf risale ad almeno due decenni fa. Quando lavorava al Massachusetts Institute of Technology, Eugene Bell notò che i fibroblasti - le cellule che formano il derma - possono infiltrarsi in un gel di collagene e trasformarlo in una matrice fibrosa vivente. Il collagene è una componente fondamentale della matrice extracellulare, la «colla» biologica che tiene insieme le cellule. Nel 1981 egli scoprì che i cheratinociti - le cellule dello strato epidermico - crescevano sul substrato del derma e formavano un rudimentale equivalente della cute. Trovò anche che il tessuto così costruito poteva essere innestato su ratti. Organogenesis fu fondata nel 1985 per sfruttare commercialmente la tecnologia ideata da Bell. Io ho dato il contributo delle mie conoscenze sulla biologia dei cheratinociti dal 1986, quando sono entrata nella società.

Eravamo certi che una cute artificiale a due strati avrebbe avuto successo dal punto di vista clinico. Un sostituto temporaneo della pelle, composto da collagene e un altro costituente della matrice extracellulare, era stato creato da John F. Burke, allora allo Shriners' Hospital di Boston, e da Ioannis V. Yannas del MIT ed era risultato efficace, in sperimentazioni cliniche su vittime di ustioni, nel prevenire la deidratazione e nel favorire la guarigione del derma. Inoltre Howard Green della Harvard Medical School aveva escogitato un modo per coltivare foglietti di cellule di epidermide da applicare sulle ustioni.

Un ostacolo iniziale fu ottenere collagene adatto alla crescita delle cellule. I fornitori non potevano garantirci una forma di collagene abbastanza pura e con le proprietà richieste. Paul Kemp, della nostra società, e colleghi misero a punto un metodo per ricavare collagene da tendini di bovini; inoltre, idearono una tecnica di sterilizzazione chimica a freddo che elimina ogni contaminazione senza danneggiare il collagene.

Poi i miei colleghi e io cercammo di trovare le condizioni di coltura tali da fornire un numero ottimale di cheratinociti umani viventi. All'epoca, però, i metodi per la coltura di cheratinociti erano coperti da brevetti detenuti da altre società; e, comunque, alcuni aspetti di quelle tecniche non erano adattabili ai nostri scopi. Cercammo dunque di svi-

Organogenesis, Inc.

Apligraf assume la forma della piastra in cui è stato coltivato. Le prove cliniche hanno dimostrato che può favorire la guarigione dei pazienti che soffrono di ulcere venose, le quali sono causate da difetti della circolazione sanguigna negli arti inferiori.

luppare un nostro metodo di coltura; così facendo, acquisimmo anche una più approfondita conoscenza sulla crescita dei cheratinociti che ci aiutò in seguito a mettere a punto i processi produttivi.

Come fonte di fibroblasti e cheratinociti, pensammo ai prepuzi di neonati asportati nelle circoncisioni, data l'alta potenzialità proliferativa di quelle cellule e la loro ampia disponibilità. Avevamo imparato come far crescere uno strato di derma e come innestarvi sopra le cellule di epidermide, ma la sfida più ardua fu mantenere la struttura a due strati. La cute naturale ricresce per coprire le ferite ma, senza controllo, uno strato di epidermide artificiale continua a crescere, formando una cisti.

Trovammo una soluzione al problema per pura combinazione. Un giorno Kemp gettò una matrice di collagene in uno dei pozzetti delle piastre usate per la coltura. Il fondo dei pozzetti è poroso e i lati di solito portano una leggera carica elettrica che fa aderire le cellule. Ma la piastra usata da Kemp era vecchia e aveva perso questa carica, sicché il collagene si fissò soltanto sul fondo poroso e si distaccò dai lati del pozzetto, formando uno strato quasi piatto al posto della solita forma incurvata. Questa particolare superficie risultò ideale per favorire la crescita di uno strato controllato di epidermide sopra allo strato di derma sostenuto dal collagene.

Decidemmo di non fermarci a questo punto, ma di proseguire il lavoro per ottenere una cute a due strati. Dal 1990 al 1992 mettemmo in commercio una versione del prodotto utilizzabile in studi farmacologici e tossicologici alternativi agli esperimenti su animali. A questo punto, Michael Sabolinski della nostra società si concentrò per determinare l'applicazione clinica che offriva le migliori prospettive di superare l'esame della FDA. Apligraf è un dispositivo ma, contenendo cellule viventi, ha anche un'attività biologica; pertanto lavorammo con i funzionari della FDA per stabilire gli standard di giudizio per il prodotto.

Organogenesis, Inc.

La struttura a due strati - epidermide nello strato superiore e derma in quello inferiore - è la caratteristica di Apligraf.

Per sperimentare il comportamento di Apligraf scegliemmo le ulcere venose causate da perdite ematiche legate a difetti valvolari nelle vene degli arti inferiori. Nella sperimentazione, Apligraf rivelò in alcuni casi di essere efficace come semplice innesto; in altri stimolava la guarigione mediante la sua naturale dotazione di fattori di crescita e altre proteine. Le ulcere più difficili, quelle presenti da almeno un anno, cicatrizzavano nel modo più sorprendente. Dopo 24 settimane, il 47 per cento delle ferite più difficili da guarire si era completamente chiuso, contro il 19 per cento di quelle trattate con terapia convenzionale, che consiste essenzialmente nell'esercitare pressione e nel mantenere umida la ferita. I risultati convinsero la FDA ad approvare il prodotto per questo uso. Attualmente Apligraf è commercialmente disponibile negli Stati Uniti e in Canada, distribuito da Novartis Pharmaceuticals. Consegnato «fresco», ha una scadenza di cinque giorni a temperatura ambiente. Studi per il suo uso in casi di ustioni, ulcere diabetiche e interventi di chirurgia dermatologica sono in corso.

NANCY PARENTEAU è responsabile scientifico e vicepresidente del settore ricerca e sviluppo della Organogenesis, Inc., di Canton (Massachusetts).

La storia di Advanced Tissue Sciences

di Gail Naughton

Alla Advanced Tissue Sciences abbiamo creato due sostituti sintetici della cute: l'uno è un tessuto non vivente, per coprire ferite, chiamato TransCyte; l'altro, Dermagraft, consiste in cellule viventi. Nel marzo 1997 TransCyte è stato il primo tessuto umano sintetico a ricevere l'approvazione della FDA, che ha consentito l'uso del prodotto per il trattamento di ustioni di terzo grado. La FDA ha concesso l'approvazione per un secondo impiego - il trattamento di ustioni di secondo grado - nell'ottobre 1997.

TransCyte viene prodotto dai fibroblasti isolati da prepuzi di neonati umani, che hanno una grande capacità di proliferazione. Nei nostri processi di fabbricazione si usa un sistema chiuso e sterile contenente polimeri che fungono da impalcatura sulla quale crescono le cellule. L'ambiente imita le condizioni fisiologiche presenti nell'organismo; nel corso di un periodo di due settimane, le cellule si dividono e producono fattori di crescita, collagene e altre proteine che costituiscono un derma umano funzionale. TransCyte è un tessuto vivo finché non viene congelato per la distribuzione e l'uso.

Le numerose lezioni che abbiamo imparato mentre tentavamo di creare TransCyte sono state di cruciale importanza per sviluppare un prodotto ancora più ambizioso, Dermagraft. La differenza chiave fra i due prodotti è che Dermagraft rimane un tessuto vivo, cosicché può essere usato quando si deve indurre la crescita di nuova cute, come nel caso di ulcere diabetiche al piede o di piaghe da decubito. Queste lesioni richiedono i fattori di crescita e le altre proteine che il tessuto vivente produce per poter guarire. (Le ustioni, d'altro canto, pullulano di attività enzimatica; TransCyte, che non ha effetti metabolici, aiuta ad alleviare la violenta attività chimica che caratterizza quelle lesioni.) Dermagraft è attualmente in fase di sperimentazione clinica negli Stati Uniti e viene distribuito sul mercato internazionale dalla nostra consociata Smith & Nephew per l'impiego nella cura di ulcere diabetiche al piede.

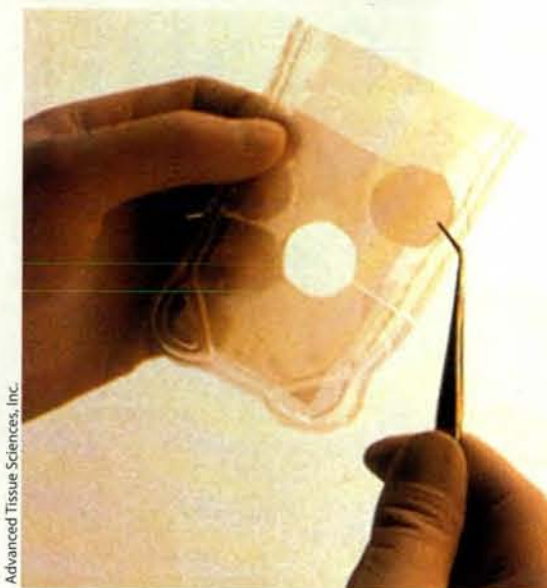
Tecniche simili a quelle sviluppate per produrre TransCyte ci hanno permesso di ottenere Dermagraft. Questo prodotto viene anch'esso congelato, per facilitare la distribuzione e l'immagazzinamento, ma seguendo un procedimento che mantiene le cellule vive. In costante crioconservazione, il prodotto è distribuito e immagazzinato a – 70 gradi Celsius; viene scongelato prima dell'uso e tagliato nella misura necessaria per la ferita.

L'odissea di Dermagraft attraverso il processo di approvazione è stata, allo stesso tempo, istruttiva e frustrante. Quando abbiamo iniziato le nostre ricerche non esisteva un manuale di istruzioni per ottenere un tessuto, e poco si sapeva sulla crioconservazione. Sviluppammo procedimenti di produzione e imparammo parecchie cose riguardo agli effetti causati dal congelamento sulle funzioni del tessuto. Durante la nostra prova cardine per il trattamento delle ulcere diabetiche al piede, arrivammo a stabilire che il 50 per cento delle cellule di Dermagraft doveva sopravvivere in condizioni di congelamento affinché il prodotto potesse funzionare in modo ottimale. Il 15 per cento dei pazienti diabetici manifesta queste ulcere, in quanto le loro cellule, prematuramente invecchiate, smettono di produrre normalmente collagene e proteine della matrice.

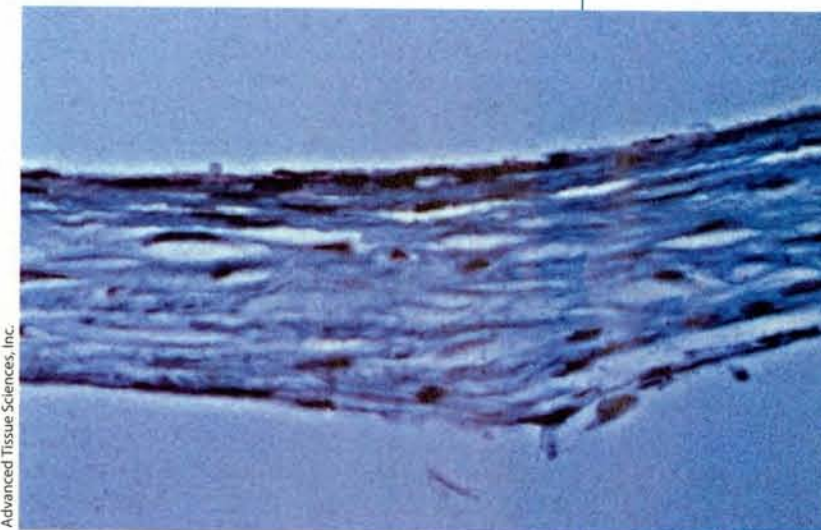
I pazienti trattati con Dermagraft contenente almeno il 50 per cento di cellule vive migliorarono enormemente; il 50,8 per cento di essi guarì in 12 settimane. Invece, solo le ulcere del 31,7 per cento di pazienti trattati con terapie tradizionali guarirono nello stesso arco di tempo. I pazienti trattati con Dermagraft a bassa attività, che conteneva un numero troppo scarso di cellule vive, non ebbero risultati migliori dei soggetti di controllo.

Un'ulteriore prova non controllata della versione attiva di Dermagraft mostrò di nuovo esiti eccellenti, confermando l'importanza di un determinato numero di cellule vive in un impianto. Basandosi su questi dati, un comitato di esperti indipendenti convocato dalla FDA raccomandò nel gennaio 1998 che Dermagraft fosse approvato per il trattamento di ulcere diabetiche al piede, con riserva di una prova clinica supplementare da eseguirsi dopo che il prodotto fosse stato distribuito. La FDA di solito accetta le raccomandazioni dei comitati di esperti; invece, in questo caso, chiese che la prova supplementare fosse eseguita prima dell'approvazione.

Da allora stiamo conducendo una sperimentazione completamente controllata con una versione metabolicamente attiva di Dermagraft in 30 ospedali e ci attendiamo l'approvazione al termine del test.

Il nuovo mondo dei prodotti a base di tessuti ingegnerizzati presenta alla FDA una sfida unica nel suo genere. In molti paesi d'Europa i nostri prodotti sono considerati semplicemente farmaci, ma negli Stati Uniti sono invenzioni. Norme che comprendano tutte le circostanze per invenzioni dotate di attività farmacologica, come Dermagraft, semplicemente non sono ancora state definite. Comprendiamo quindi la cautela della FDA in questo settore. Allo stesso tempo, tale istituzione ha riconosciuto il valore di Dermagraft, tanto da concedergli un Investigational Device Exemption, o IDE: questa deroga in sostanza permette che Dermagraft sia disponibile mentre è ancora in corso il regolamentare processo di approvazione.

Advanced Tissue Sciences, Inc.

Dermagraft è congelato e poi scongelato per l'uso nella quantità necessaria. Un prepuzio - che fornisce le cellule progenitrici - può produrre una quantità di cute sufficiente per coprire sei campi di calcio.

Dopo l'approvazione per le ulcere diabetiche al piede, Dermagraft dovrebbe trovare applicazioni anche nel trattamento delle ulcere venose, delle ulcere da pressione (piaghe da decubito) e di altre lesioni croniche. Le conoscenze acquisite durante questa esperienza ci hanno aiutato a creare una «ricetta» per far sopravvivere a lungo i tessuti congelati: ora stanno per essere applicate ad altri prodotti in via di sviluppo, quali cartilagine e vasi sanguigni.

Advanced Tissue Sciences, Inc.

Dermagraft consiste in un singolo strato di derma. Prove cliniche hanno indicato la sua efficacia per il trattamento delle ulcere diabetiche al piede.

GAIL NAUGHTON è presidente e responsabile operativo della Advanced Tissue Sciences, Inc., di La Jolla in California.

Tessuti artificiali: la sfida continua

Costruire nuovi organi a partire da cellule e polimeri sintetici è difficile, ma non impossibile

di Robert S. Langer
e Joseph P. Vacanti

Fino a pochi anni fa era opinione comune che i tessuti umani potessero essere sostituiti solo con il trapianto di tessuti provenienti direttamente da donatori compatibili o con l'innesto di protesi completamente artificiali di plastica, metallo o microchip. Molti pensavano che fosse impossibile costruire organi bioartificiali completi, ossia ibridi ottenuti coltivando cellule vive su polimeri naturali o artificiali, e che la carenza di organi umani per il trapianto potesse essere fronteggiata solamente impiegando, con le dovute cautele, organi provenienti da animali.

Negli ultimi anni, tuttavia, gli esperimenti che si stanno svolgendo in molti laboratori di varie nazioni dimostrano che la creazione di organi bioibridi è fattibile. Le società biotecnologiche che sviluppano tessuti ingegnerizzati hanno ormai un mercato valutato intorno ai 4 miliardi di dollari e i loro investimenti aumentano del 22,5 per cento ogni anno. Ma prima che questi investimenti comincino a produrre utili, e soprattutto comincino a dimostrarsi vantaggiosi nei confronti delle patologie umane, dovranno essere superati numerosi ostacoli.

Manipolare le cellule

Disporre di una fonte affidabile di cellule è una priorità assoluta per i tessuti preparati con queste tecniche ingegneristiche. Le cellule animali sono una possibilità ma, pur assicurandosi che esse siano innocue, rimane una questione da risolvere: come ridurre l'alta probabilità del loro rigetto da parte del sistema immunitario dell'ospite. Per questa ragione sono da preferirsi le cellule umane.

La recente identificazione di ceppi di cellule provenienti da embrioni umani - cellule che possono dare origine a una vasta gamma di tessuti che costituiscono l'organismo - rappresenta un valido approccio al problema (si veda l'articolo di Roger A. Pedersen, a pagina 86). Ma siamo ancora ben lontani dal saper manipolare ceppi di cellule embrionali in coltura per produrre cellule completamente differenziate che possano essere usate per creare o riparare organi specifici.

Un obiettivo più immediato potrebbe essere rappresentato dall'isolamento delle cosiddette cellule progenitrici dai tessuti. Si tratta di cellule che hanno già compiuto alcuni passi sulla via della trasformazione in cellule specializzate, ma che rimangono abbastanza flessibili per dare origine a parecchi tipi differenti di cellule. Arnold I. Caplan della Cleveland Clinic e i suoi colleghi, per esempio, hanno isolato cellule progenitrici dal midollo osseo dell'uomo che possono essere indotte in laboratorio a differenziarsi sia in osteoblasti sia in condrociti, cioè sia in cellule ossee sia cartilaginee. In modo analogo, Lola Reid, dell'University of North Carolina a Chapel Hill, ha identificato nel fegato dell'uomo adulto piccole cellule progenitrici che possono essere manipolate in coltura per dar origine sia a epatociti maturi - cellule che producono bile e distruggono le tossine - sia a cellule epiteliali che rivestono i dotti biliari.

Sviluppare «donatori universali» per le diverse linee cellulari potrebbe essere un altro promettente approccio. Per ottenerli bisognerebbe però riuscire a rimuovere dalla superficie delle cellule le proteine che normalmente fanno sì che il ricevente le identifichi come estranee o, in alternativa, a «mascherarle» con altre molecole. Quest'ultima strategia è stata adottata dalla società Diacrin di Charlestown, nel Massachusetts, per ottenere alcuni tipi di cellule di maiale utilizzabili per trapianti nell'uomo. La Diacrin sta anche mettendo a punto una tecnica di mascheramento che consenta i trapianti di cellule fra donatori umani non compatibili. Negli Stati Uniti è stato approvato l'impiego sperimentale sull'uomo di cellule mascherate di fegato umano per trattare alcuni casi di insufficienza epatica.

Queste cellule universali non dovrebbero venire rigettate dal ricevente e quindi potrebbero essere utilizzate per dare origine a vari tipi di cellule di tessuti diversi che verrebbero coltivate fino al momento del loro impiego. Ma non è ancora chiaro come potrebbero venire utilizzate in esperimenti clinici su larga scala.

Fabbriche di pezzi di ricambio

Siamo ancora lontani dall'aver trovato le modalità più idonee per produrre cellule e tessuti. Conosciamo ancora troppo poco sui segnali biochimici che determinano la differenziazione dei ceppi di cellule embrionali e di cellule progenitrici in tipi di cellule specializzate e non siamo in grado di isolare dal midollo osseo ceppi di cellule staminali e progenitrici senza che alla coltura siano mescolate cellule di tessuto connettivo come i fibroblasti. (I fibroblasti sono indesiderati perché si riproducono velocemente limitando così lo sviluppo delle cellule staminali.)

Inoltre, si devono sviluppare metodi più avanzati per favorire la crescita delle cellule nei bioreattori, camere di crescita equipaggiate con agitatori e sensori che regolano le quantità appropriate di nutrienti, di ossigeno e di prodotti di scarto come il biossido di carbonio. I metodi attuali spesso producono un numero troppo ridotto di cellule o parti di tessuto più sottili del necessario.

Comunque, si profilano nuove soluzioni. Per parecchi anni, i ricercatori hanno cercato di ottenere segmenti di cartilagine che fossero sufficientemente resistenti per gli usi medici richiesti come, per esempio, per sostituire la cartilagine usurata del ginocchio. Essi riuscivano a coltivare la cartilagine fino a un certo spessore, ma i condrociti centrali non arrivavano a crescere fino al punto di riuscire ad assorbire sostanze nutrienti e gas, per rispondere ai segnali chimici e fisici regolatori della crescita, o per espellere i prodotti di scarto del loro metabolismo.

Gordana Vunjak-Novakovic e Lisa Freed del Massachusetts Institute of Technology risolsero il problema mettendo in coltura i condrociti in un bioreattore su una struttura polimerica tridimensionale (*si veda la fotografia qui sotto a sinistra*). Il continuo movimento del liquido di coltura presente nel bioreattore e la struttura relativamente aperta del substrato permisero alle cellule di disporsi uniformemente sul materiale polimerico e di essere adeguatamente irrorate dal liquido.

È indispensabile ottimizzare le proprietà meccaniche dei tessuti durante la crescita nei bioreattori perché molti di essi si rimodellano, o cambiano completamente la loro organizzazione, quando sono soggetti a forze meccaniche di tensione o compressione. Per esempio, la cartilagine del tessuto ingegnerizzato diventa più ampia e ricca di collagene e di altre proteine che formano un'idonea matrice extracellulare se viene coltivata in recipienti rotanti che espongono il tessuto in sviluppo a forze variabili. (La matrice extracellulare è come una rete tridimensionale che serve da supporto per le cellule che devono crescere e organizzarsi in tessuti.) La cartilagine coltivata in questo modo diviene più dura, più resistente e più adatta a resistere alle forze esterne.

Similmente, John A. Frangos dell'Università della California a San Diego ha dimostrato che gli osteoblasti coltivati su un supporto di granuli di collagene che si muovono nel bioreattore producono più sostanza minerale rispetto a quelli coltivati

Nei bioreattori si stanno già producendo parti artificiali dell'organismo umano costituite da cellule coltivate su un substrato polimerico. Nelle fotografie in basso sono mostrati blocchetti di cartilagine umana fatta crescere in un bioreattore allo scopo di fornire pezzi di ricambio per le articolazioni danneggiate. Siccome il recipiente viene fatto ruotare, tutte le cellule della cartilagine vengono uniformemente a contatto con il mezzo di coltura.

Fotografie di Sam Ogden

Fotografie di Gordana Vunjak-Novakovic e Lisa Freed, MIT

Le fotografie mostrano a ingrandimenti progressivamente più elevati la rete di polimeri biodegradabili che attualmente viene usata come substrato per le colture di tessuti e organi ingegnerizzati. La ricerca è ora impegnata nella messa a punto di materiali ancora migliori, in grado di impartire proprietà fisiche e biologiche ai prodotti in via di sviluppo.

su una piastra immobile. E Laura E. Niklason, che è ora alla Duke University, ha dimostrato che il tessuto ingegnerizzato ottenuto da cellule endoteliali (cellule che rivestono le pareti dei vasi sanguigni) e da fibre muscolari lisce coltivate all'interno di tubi sviluppa proprietà meccaniche più simili a quelle dei vasi sanguigni naturali se cresce in un mezzo che imita le oscillazioni della pressione generata nel sangue dai battiti cardiaci. Molti altri gruppi di ricercatori, compreso il nostro, stanno sviluppando metodi per far crescere muscoli scheletrici e cardiaci, in condizioni tali da rendere questi tessuti più resistenti agli stress fisici.

Proprietà desiderabili

Imparare a regolare il comportamento delle cellule rappresenta un'altra importante sfida. I sistemi viventi sono incredibilmente complessi: il fegato dell'uomo, per esempio, contiene sei diversi tipi di cellule organizzate in microscopiche unità funzionali, i lobuli. Ogni cellula può compiere centinaia di reazioni biochimiche diverse. Per di più, l'attività biochimica di ogni cellula spesso dipende dall'interazione con altre cellule e dall'interazione con la matrice extracellulare che è a contatto con le cellule presenti nel tessuto. David J. Mooney dell'Università del Michigan, per esempio, ha dimostrato che gli epatociti producono livelli diversi di una certa proteina a seconda dello spessore del materiale che li stimola: a mano a mano che lo spessore aumenta, i livelli si innalzano. Per sviluppare organi da trapiantare quale il fegato bioartificiale (uno dei maggiori obiettivi dell'ingegneria dei tessuti) dovremo capire meglio come far crescere gli epatociti e le altre cellule del fegato, in modo da ottenere un materiale capace di svolgere con efficienza il normale ruolo fisiologico.

Ulrich A. Stock Harvard Medical School

Una valvola di cuore bioartificiale in materiale plastico biodegradabile pronta per essere «inseminata» con cellule ricavate dalla parete di vasi sanguigni di pecora. Una volta innestato nella pecora che nell'esperimento fa da ricevente, il materiale plastico verrà gradualmente riassorbito e sostituito da proteine prodotte dalle cellule del ricevente stesso attraverso il processo di rimodellazione.

Comprendere come «rimodellare» i tessuti sarà essenziale per produrre organi bioartificiali in grado di integrarsi perfettamente nel ricevente. Negli esperimenti di laboratorio più riusciti il trapianto di tessuti ingegnerizzati ha stimolato la crescita di cellule e tessuti del ricevente che hanno finito col sostituire i polimeri artificiali e le cellule innestate. In collaborazione con Toshiharu Shinoka e John E. Mayer del Children's Hospital di Boston abbiamo dimostrato che il foglietto di una valvola cardiaca costruita con polimeri artificiali, cellule epiteliali di agnello e miofibroblasti (un tipo di cellula che aiuta a chiudere le ferite) diventava più resistente, elastico e sottile, una volta trapiantato nella pecora. Inoltre il foglietto valvolare dopo 11 settimane non risultava più composto di polimeri artificiali: era stato rimodellato e conteneva solo matrice extracellulare di pecora. Tuttavia, gli esatti segnali biochimici e i fattori di crescita che regolano tali processi di rimodellamento restano essenzialmente sconosciuti.

Creare nuovi materiali che siano biodegradabili e che non inducano la formazione di tessuto cicatriziale sono ulteriori sfide dell'ingegneria dei tessuti. La maggior parte dei materiali finora usati come substrato per i tessuti ingegnerizzati rientrava in una di queste due categorie: materiali sintetici quali il materiale da sutura biodegradabile o materiali naturali quali il collagene o l'alginato (un gel estratto dalle alghe). I materiali sintetici hanno un'elevata resistenza, sono rapidamente degradati e presentano una microstruttura e una permeabilità che possono essere controllate durante la produzione; comunque, i materiali naturali generalmente si amalgamano con più facilità nelle cellule.

Alcuni ricercatori stanno ora tentando di combinare le due categorie di materiali per ottenerne di nuovi, dotati di proprietà particolarmente desiderabili. Alcuni, per esempio, stanno costruendo polimeri che contengano regioni con attività biologiche simili a quelle della matrice extracellulare naturale di un particolare tessuto. Uno di tali polimeri contiene la sequenza RGD della proteina fibronectina presente nella matrice extracellulare. RGD prende il nome dagli amminoacidi di cui si compone: arginina (R), glicina (G) e asparagina (D). Molti tipi di cellule normalmente si legano alla fibronectina mediante la sequenza RGD, così i polimeri contenenti RGD possono rappresentare un ambiente più naturale per la crescita delle cellule.

Altri laboratori stanno cercando di produrre polimeri che conducano elettricità allo scopo di realizzare neuroni ingegnerizzati o polimeri che si addensino rapidamente. Tali polimeri potrebbero essere usati come prodotti bioartificiali iniettabili; una loro possibile applicazione potrebbe riguardare le fratture ossee.

Indurre la crescita di vasi sanguigni, un processo conosciuto come angiogenesi, sarà la chiave per mantenere in vita gli organi bioartificiali che, come pancreas, fegato e reni, richiedono una massiccia irrorazione sanguigna. Si sono già ottenuti buoni risultati in tessuti bioartificiali coltivati in laboratorio, rivestendo i polimeri che fungono da substrato con fattori della crescita che stimolano la formazione di vasi sanguigni (si veda l'articolo di David J. Mooney e Antonios G. Mikos, a pagina 80). Ovviamente saranno necessari ulteriori studi per identificare il modo migliore per ottenere la liberazione dei fattori di crescita e il controllo della loro attività così che i vasi sanguigni si formino soltanto quando e dove sono necessari.

Arrivare al paziente

Anche lo sviluppo di nuovi metodi per la conservazione dei tessuti ingegnerizzati è importante: senza di essi è difficile che i tessuti così prodotti sopravvivano ai trasferimenti dalla casa farmaceutica alla sala chirurgica e siano quindi in buono stato al momento del trapianto. Si potrebbero adattare a questo particolare settore le tecnologie già collaudate per i trapianti di organi. Per esempio, i chirurghi sanno che un momento particolarmente rischioso per la sopravvivenza dell'organo trapiantato è quello della riperfusione sanguigna, durante la quale si formano radicali liberi dell'ossigeno che, essendo altamente tossici e otturando i canali delle membrane cellulari, uccidono le cellule. Per evitare i danni da riperfusione si uniscono al sangue composti in grado di legare i radicali liberi. Ma proteggere i tessuti ingegnerizzati dai danni da riperfusione e dall'ischemia provocata da un flusso insufficiente di sangue richiederà la messa a punto di molecole più efficaci. Anche le tecniche di criopreservazione dovranno essere perfezionate così che gli organi e i tessuti bioartificiali possano essere mantenuti congelati fino al momento del loro utilizzo; i metodi correntemente usati per le cellule dovranno essere sviluppati ulteriormente per poter essere applicati a una vasta gamma di tessuti.

Anche il problema della regolamentazione non è di facile soluzione. Negli Stati Uniti i tessuti e gli organi bioartificiali entrano trasversalmente in quasi tutti i settori controllati dalla Food and Drug Administration (FDA): essi sono essenzialmente presidi medici, ma poiché contengono cellule vive e producono sostanze biologiche agiscono come farmaci. Di conseguenza, la FDA ha trattato i primi prodotti a base di tessuti ingegnerizzati che cercavano di ottenere un'approvazione regolare - due versioni di cute bioartificiale - come prodotti combinati. La FDA sta ora istituendo un settore prioritario per i tessuti ingegnerizzati e sta mettendo a punto linee politiche chiare nei confronti dei prodotti bioartificiali.

Siamo certi che nei prossimi anni verrà immessa sul mercato una vasta gamma di prodotti a base di tessuti ingegnerizzati. Rimane molto lavoro da fare, ma un giorno - forse fra molti anni - utilizzare tessuti e organi costruiti in laboratorio sarà una pratica di routine come oggi lo sono i bypass delle coronarie.

ROBERT S. LANGER e JOSEPH P. VACANTI sono i pionieri di molte delle tecniche oggi usate per la produzione di tessuti ingegnerizzati e hanno collaborato come consulenti scientifici con molte delle società che operano in questo campo. Langer è Kenneth J. Germeshausen Professor di chimica e ingegneria biomedica al MIT. Vacanti è John Homans Professor di chirurgia all'Harvard Medical School e direttore del Laboratorio di ingegneria dei tessuti e produzione di organi al Massachusetts General Hospital.

LANGER ROBERT e VACANTI JOSEPH P., *Tissue Engineering* in «Science», 260, pp. 920-926, 14 maggio 1993.

LANGER ROBERT e VACANTI JOSEPH P., *Organi artificiali* in «Le Scienze» n. 327, novembre 1995.

LYSAGHT M. J., NGUY N. A. P. e SULLIVAN K., *An Economic Survey of the Emerging Tissue Engineering Industry* in «Tissue Engineering», 4, n. 3, autunno 1998.

DI IAN STEWART

Origami e tassellature

L'arte dell'origami, ossia del piegare la carta, ha molti aspetti matematici, e ha un curioso collegamento teorico con tassellature e ingegneria. Ad attirare la mia attenzione sull'argomento è stato l'ingegnere Tibor Tarnai, del Politecnico di Budapest, con il suo articolo *Pieghe nelle tassellature piane uniformi* incluso negli atti del convegno *Scienza e arte dell'origami* a cura di Koryo Miura e altri (Otsu, Shiga, Giappone, 1994).

Uno dei fenomeni più ardui per gli ingegneri è la deformazione. Qualsiasi struttura sottoposta a una forza eccessiva si rompe o si deforma. Le deformazioni sono particolarmente interessanti quando l'oggetto è un guscio di metallo sottile. Simili strutture sono dotate di una considerevole resistenza, pur richiedendo meno materiale di quelle piene, con un conseguente risparmio di denaro e di peso. Il guscio metallico forse di uso più comune è la lattina d'alluminio per bevande, un capolavoro di precisione.

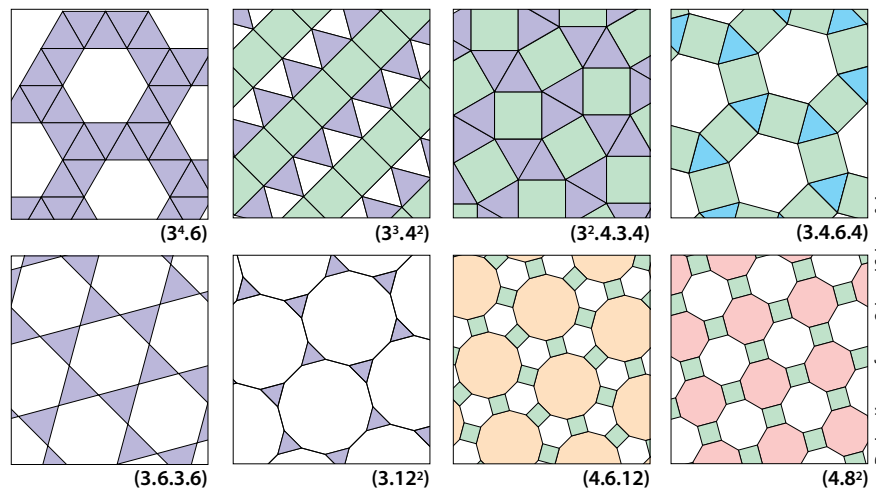
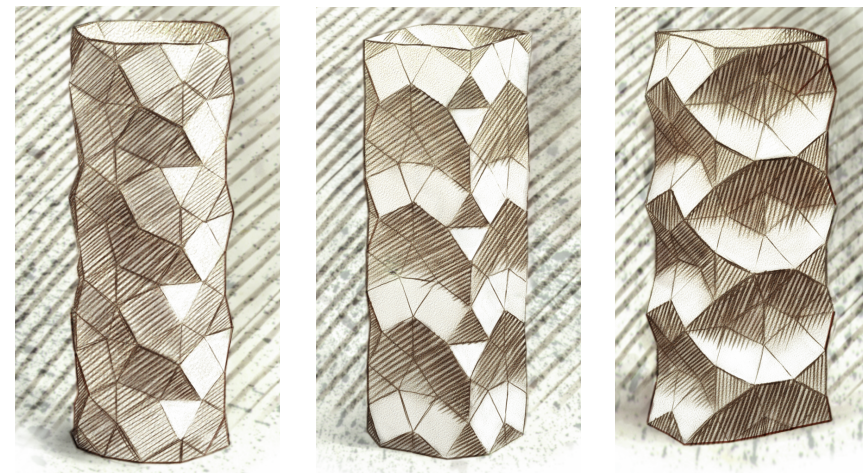
Se si comprime un cilindro di metallo nel senso della lunghezza, esso rimane cilindrico finché la forza raggiunge un valore critico: il carico di deformazione. A quel punto il cilindro collassa in un ammasso informe. In accurati esperimenti di laboratorio, tuttavia, si può bloccare il movimento, per esempio inserendo nella lattina un cilindro pieno leggermente più piccolo o avvolgendola esternamente con un resistente cilindro di vetro che lasci una sottile intercapedine. In questo modo, si può osservare come inizia la deformazione.

Si vede così che, con un guscio cilindrico di metallo, il modo primario di deformazione dà origine a una struttura simmetrica di depressioni a forma di rombo, simile a quella che si ottiene piegando un foglio di carta in triangoli e arrotolandolo in un cilindro.

Il modo primario di deformazione prende il nome di configurazione di Yoshimura (*si veda l'illustrazione in alto*). Piccole zone aventi questa configurazione possono essere unite a cilindro, ottenendo un'eccellente approssimazione della deformazione «locale», laddove il cilindro, in corrispondenza delle parti leggermente più deboli, inizia a cedere. La configurazione di Yoshimura si realizza partendo da una tassellatura del piano fatta di triangoli isosceli.

La configurazione di Yoshimura corrisponde al modo primario di deformazione di un cilindro.

Tarnai si chiedeva se si possano ripiegare in modo analogo altre tassellature. È noto che esistono esattamente tre tassellature uniformi regolari, dove «regolari» significa che tutti i tasselli sono identici e che ciascuno di essi è un poligono regolare, mentre «uniformi» significa che la disposizione dei tasselli è identica in ogni vertice. Si tratta delle tassellature con triangoli equilateri, con quadrati e con esagoni a nido d'ape. Verso il 1850, il matematico svizzero Ludwig Schläfli dimostrò che esistono altre otto tassellature uniformi «semiregolari», in cui tutti i tasselli sono poligoni regolari ma non identici. Una tassellatura di questo tipo è denotata da un «simbolo di Schläfli», che indica il numero delle facce di ciascun tassello in ordine intorno al vertice.

Per esempio, la tassellatura a nido d'ape ha simbolo di Schläfli (6^3), il che significa che in ciascun vertice ci sono tre esagoni. Le altre due tassellature uniformi regolari hanno simboli (3^6) e (4^4). Le tassellature uniformi semiregolari hanno simboli di Schläfli (3^4.6), ($3^3.4^2$), (3^2.4.3.4), (3.4.6.4), (3.6.3.6), (3.12^2), (4.6.12) e (4.8^2). Tanto per spiegarci, la tassellatura (3.4.6.4) ha in ciascun vertice un triangolo equilatero (3), un quadrato (4), un esagono (6) e un altro quadrato (4). Il tassello utilizzato nella tassellatura per la configurazione di Yoshimura non è un poligono regolare, e quindi non compare in questo elenco, ma è simile a (3^6).

Gli otto tipi di tassellatura semiregolare.

Cilindri deformati corrispondenti alle ripiegature rossa, verde e arancione dell'illustrazione in basso.

Quali di queste configurazioni si possono ripiegare lungo i lati dei poligoni in modo che le facce poligonali rimangano perfettamente piane? Sicuramente si può ripiegare la configurazione (4^4) seguendo solo le linee orizzontali o quelle verticali. Ma non la si può ripiegare lungo una linea orizzontale e lungo una verticale, perché i tasselli sono obbligati a uscire dai rispettivi piani là dove le due pieghe si incontrano.

Nel 1989, Koryo Miura dimostrò che nessuna tassellatura in cui si incontrano tre spigoli in un vertice si può ripiegare, il che esclude (6^3), (3.12^2), (4.6.12) e (4.8^2). Nemmeno (3^4.6) e (3.4.6.4) si possono ripiegare.

La tassellatura (3.6.3.6), come (4^4), è attraversata da linee rette lungo le quali può essere ripiegata, ma anche in questo caso i risultati non sono interessanti. Rimangono solo (3^6), ($3^3.4^2$) e (3^2.4.3.4). Non solo queste tassellature possono essere ripiegate in molti modi diversi, ma possono essere anche avvolte intorno a un cilindro. L'illustrazione in basso mostra quattro modi per ripiegare (3^2.4.3.4). Qui sopra sono mostrati i cilindri deformati che ne risultano.

Diagrammi di piegatura della tassellatura (3^2.4.3.4), con due (in rosso), *quattro* (in verde), *sei* (in blu) *o otto* (in arancione) *quadrati in una cella unitaria.*

I parallelogrammi colorati nell'illustrazione in basso indicano una cella unitaria, ripetendo la quale sull'intero piano si ottengono tutte le direzioni di piegatura. La cella unitaria più piccola (*in rosso*) contiene due tasselli quadrati e quattro triangolari. Uno dei quadrati è spezzato in due parti che si uniscono a formare un quadrato se i lati opposti della cella unitaria sono avvolti in modo da essere idealmente adiacenti.

La seconda cella unitaria (*in verde*) contiene quattro quadrati. La terza cella unitaria (*in blu*) contiene sei quadrati; esistono altre ripiegature con questa proprietà, e potete divertirvi a trovarne un'altra. L'ultima cella unitaria (*in arancione*) contiene otto quadrati, e anche in questo caso esistono più ripiegature di questo genere.

Alcuni di questi origami assomigliano a strutture di deformazione riscontrate in esperimenti con cilindri di metallo. Inoltre, si può riprodurre al calcolatore la deformazione di un cilindro assumendo che i tasselli piatti della tassellatura siano incernierati da qualche materiale elastico. I risultati sono utili nello studio delle travature cave a sezione quadrata che sono comunemente usate negli edifici. È affascinante vedere come un piccolo settore della matematica può unire un'antica arte con una moderna scienza pratica. ❑